



UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Departamento de Psiquiatría, Radioloxía e Medicina Preventiva

Área de Medicina Preventiva e Saúde Pública

Facultade de Medicina e Odontoloxía

FACTORES ALIMENTARIOS Y RIESGO DE AFTAS BUCALES: UN ESTUDIO DE COHORTES EN ADOLESCENTES GALLEGOS

TESIS DOCTORAL

Almudena Rodríguez Fernández

Licenciada en Odontología

Santiago de Compostela. 2011

D. Bahi Takkouche, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, **D. Carlos Regueira Méndez**, Profesor Asociado de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela y **D. Ernesto Smyth Chamosa** Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN

Que **Dña. Almudena Rodríguez Fernández**, Licenciada en Odontología por la Universidad de Santiago de Compostela, ha realizado bajo su dirección los trabajos de investigación de su Tesis Doctoral sobre **“Factores Alimentarios y Riesgo de Aftas Bucales: un Estudio de Cohortes en Adolescentes Gallegos”**.

Revisado el presente trabajo quedan conformes con su presentación, ya que reúne las condiciones para ser defendido como Tesis Doctoral.

Y para que así conste y produzca los efectos oportunos, firman el presente certificado en Santiago de Compostela a 31 de Enero de 2011.

D. Bahi Takkouche

D. Carlos Regueira Méndez

D. Ernesto Smyth Chamosa

La realización de una Tesis Doctoral requiere el esfuerzo, dedicación y apoyo de otras personas. Por ello, es obligado comenzar este trabajo expresando mi más sincero agradecimiento a todos los que han hecho posible la finalización de este proyecto.

Debo agradecer a mis Directores de Tesis, al Dr. Bahi Takkouche la confianza que depositó en mí desde el primer momento, su dedicación y su disponibilidad para resolver todas mis dudas, así como su comprensión y su apoyo continuo. Al Dr. Carlos Regueira agradecer sus críticas constructivas y todo lo que pacientemente me ha enseñado. Al Dr. Ernesto Smyth por sus buenos consejos, sus conocimientos y sus continuas palabras de ánimo.

Agradecer a la Dirección de todos los Institutos de Educación Secundaria que participaron en el proyecto por su tiempo y dedicación. Al Dr. Andrés Blanco Carrión y a los odontólogos implicados en el estudio de validación.

Por último, agradecer a todos los que de forma personal me habéis animado a terminar este proyecto.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE

	Páginas
INTRODUCCIÓN	9
Descripción de las aftas	11
Patogénesis	13
Frecuencia de la enfermedad	16
Diagnóstico.....	18
Diagnóstico diferencial.....	23
Factores de riesgo	26
Control de las aftas	43
PLANTEAMIENTO.....	47
OBJETIVOS	51
SUJETOS Y MÉTODO	55
Sujetos.....	57
Método	58
Estudio de validación.....	65
RESULTADOS	67
Estudio de validación.....	69
Descripción de la población	70
Descripción de la ingesta de nutrientes	73
Incidencia de aftas	75
Efecto de las variables constitucionales	76
Efecto de las variables sociodemográficas	76
Consumo calórico	77
Ingesta de micronutrientes.....	77
Ingesta de macronutrientes	81
Otros componentes de la dieta.....	83
DISCUSIÓN	87
CONCLUSIONES.....	95
BIBLIOGRAFÍA.....	99
ANEXOS.....	127

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LAS AFTAS

La estomatitis aftosa recidivante o úlcera aftosa recidivante, más conocida como aftas, es una de las patologías de la mucosa oral más frecuentes en la población general. La prevalencia de aftas varía según el grupo estudiado entre el 5-60%, calculándose que el 20% de la población general tendrá aftas alguna vez en su vida.¹ Es considerada como una de las enfermedades que con más frecuencia afecta a la cavidad oral, después de la gingivitis por placa.²⁻⁴

El término griego “aphthi” que significa quemazón o inflamación fue probablemente utilizado por primera vez por Hipócrates (460-370 A.C.) para definir la sintomatología de la estomatitis aftosa recidivante aunque la primera descripción clínica de la estomatitis aftosa recidivante se atribuye a Von Mikulicz y Kummel en el año 1888.⁵ La estomatitis aftosa recidivante se define habitualmente como un *proceso inflamatorio de etiología desconocida caracterizado por la aparición recurrente en la mucosa oral de úlceras dolorosas únicas o múltiples*.⁶ Las úlceras se caracterizan por ser redondas u ovoides, bien definidas, inicialmente necróticas y están rodeadas de un halo inflamatorio.⁷ La recurrencia de los brotes se produce con una frecuencia variada y los sujetos no presentan síntomas durante los intervalos de tiempo que transcurren entre los episodios, siendo la aparición de un brote cada tres meses lo más frecuente, aunque algunos sujetos refieren recurrencias continuas sin períodos libres de aftas.⁸ Se han descrito tres formas clínicas de manifestarse la enfermedad (aftas menores, aftas mayores y aftas herpetiformes). La localización de las aftas suele limitarse a la mucosa oral no queratinizada, siendo excepcional su aparición en mucosa queratinizada como en el paladar duro o encías. Esta localización varía en cada brote, es raro que en un mismo individuo se observen dos brotes diferentes en la misma localización, con la excepción de

aquellas aftas que se localizan en zonas expuestas a traumas frecuentes.⁹

El síntoma fundamental es el dolor, que provocará dificultades en la fonación y deglución y tiene una duración de tres o cuatro días.¹⁰ Se considera una enfermedad de evolución crónica y autolimitada.¹¹ Los primeros brotes suelen producirse durante la infancia o en la adolescencia disminuyendo en gravedad y frecuencia con los años. Cuando el primer brote aparece en pacientes mayores de 30 años las aftas suelen estar relacionadas con alguna de las enfermedades sistémicas que cursan con aftas.¹⁰

A pesar de los múltiples estudios realizados su etiología sigue siendo desconocida aunque se cree que pueden intervenir diversos factores predisponentes como el estrés o factores nutricionales.⁷

El desconocimiento de los factores etiológicos y el ciclo natural de la enfermedad dificultan la realización de estudios clínicos y la aplicación de un tratamiento definitivo y específico.⁶ Los enjuagues con digluconato de clorhexidina o la aplicación de corticoesteroides reducen la gravedad y duración de las aftas, pero no tienen ninguna influencia en la frecuencia de aparición de la enfermedad.¹⁰

Los pacientes con aftas refieren peor calidad de vida que los pacientes sanos y que pacientes con otro tipo de lesiones orales como candidiasis o liquen plano.^{12, 13} La salud oral se ve afectada por la presencia de aftas, se ha documentado mayor acúmulo de placa, sangrado gingival y número de extracciones dentales en los pacientes con aftas.¹⁴

La importancia de la enfermedad radica en la elevada incidencia, el malestar que produce al paciente y en la ausencia de una terapéutica eficaz que logre resolver el problema, obligando al uso de tratamientos sintomáticos.¹⁵

La inclusión del término “recurrente” dentro de la definición de esta enfermedad puede prestar a confusión. Conviene subrayar que los

brotes de esta enfermedad pueden aparecer varias veces al año, en intervalos de varios años o incluso no repetirse. La aproximación epidemiológica más adecuada consiste en considerar cada brote como un nuevo episodio aislado e independiente de los demás, o sea, como un nuevo caso de la enfermedad.

1.2 PATOGÉNESIS

Al inicio de los estudios sobre estomatitis aftosa recidivante se postularon muchos agentes microbianos como causantes de las lesiones aunque posteriormente se cuestionó su participación. No existen datos clínicos que apoyen la participación bacteriana ni vírica como factor etiológico y asimismo no existe respuesta de estos pacientes al tratamiento con antibióticos ni con antivirales.

Son numerosos los estudios que trataron de relacionar la presencia del virus del herpes simple (VHS) en pacientes con estomatitis aftosa recidivante. Studd y colaboradores encontraron ADN del VHS-1 en tan sólo dos biopsias de las once realizadas.¹⁶ La ausencia de efecto del tratamiento con Aciclovir en la prevención y tratamiento de las lesiones aftosas confirma la teoría que el virus del herpes simple no juega ningún papel en la etiología de la estomatitis aftosa recidivante.¹⁷

Ogawa y colaboradores intentaron hallar el virus del herpes simple, el virus de la varicela-zoster (VVZ) y el citomegalovirus (CMV) mediante técnicas de inmunofluorescencia aplicadas a especímenes de lesiones aftosas. No detectaron ni VHS-2, ni CMV, pero sí VHS-1 y VVZ en, respectivamente, 2 y 4 casos de los 30 estudiados. A pesar de ello, no observaron diferencias clínicas en las lesiones de los pacientes con resultados negativos y positivos.¹⁸ Tampoco detectaron mejoría al tratar a los pacientes con Aciclovir.^{19, 20} Otro estudio posterior no ha sido capaz de asegurar la relación entre la estomatitis aftosa recidivante y los VVZ o del CMV, ya que

cuestiona sus resultados debido a la posibilidad de una superposición de los virus en las muestras serológicas de los pacientes.²¹

Las bacterias más estudiadas han sido los estreptococos. Recientemente se estudió la presencia de *streptococcus oralis* en pacientes con estomatitis aftosa recidivante, liquen plano y en pacientes sanos, hallándose con mayor frecuencia en los dos últimos, por lo que se concluyó que es muy poco probable que estas bacterias sean las causantes de la estomatitis aftosa recidivante.¹⁷

El *helicobacter pylori* forma parte de la placa dental y la saliva de individuos sanos. Puede ser considerado como una posible causa de las úlceras pépticas, por lo que se ha sugerido que también podría serlo de las aftas, debido a las coincidencias histológicas de ambos tipos de lesiones. Sin embargo esta posibilidad no ha sido todavía comprobada, ya que la presencia de anticuerpos específicos en pacientes con estomatitis aftosa recidivante no es mayor que en pacientes con otras alteraciones orales.²² Se ha encontrado cierta relación al estudiarse las aftas que aparecen en la mucosa de los tejidos linfáticos de la faringe aunque no se puede afirmar esta relación sin un estudio epidemiológico controlado, como han sugerido los autores.²³ Al estudiar las diversas bacterias presentes en dos grupos de diez pacientes con estomatitis aftosa recidivante y de diez individuos sanos se encontraron grandes diferencias en la microflora, pues únicamente cuatro especies fueron comunes a ambos grupos. El *helicobacter pylori* no fue detectado en ningún caso, y tan solo la *prevotella* fue detectada de forma exclusiva en los pacientes con aftas. A pesar de ello, no es posible demostrar una etiología bacteriana. Este estudio aporta un mayor conocimiento de las especies bacterianas presentes en las úlceras, pero cuestiona la teoría que defiende que éstas puedan ser las causantes.²⁴

A pesar de no conocerse un agente causal, se ha sugerido que en el mecanismo causante de la patología están implicados ciertos anticuerpos contra la mucosa oral.²⁵ Las citoquinas son los

principales mediadores de la respuesta inmune y son producidas por una gran variedad de células. Las citoquinas que parecen estar implicadas en la patogenia de las aftas son las interleuquinas 2 y 12, el interferón gamma (IFN- γ), y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), mediadores inflamatorios de la inmunidad celular, y las interleuquinas 4, 5, 6, 10 y 13, que promueven la inmunidad humoral y la tolerancia.²⁶

Se ha estudiado el papel de las inmunoglobulinas en la patogénesis de esta enfermedad, observándose que mientras que no se hallaron variaciones en la concentración de la IgA salivar total, en cambio sí se encontró un aumento de las inmunoglobulinas salivares en el subtipo IgA₂ y en los subtipos IgG 1 a 4 en los pacientes con aftas. Los niveles de IgA₂ y de IgG₂ e IgG₃ permanecieron elevados aún después de haber desaparecido los síntomas.^{27, 28} En un estudio reciente se observó que el nivel de IgA secretora, indicadora del estado inmunitario de la mucosa oral, permanecía significativamente elevado durante la presencia de aftas al compararlo con el período asintomático.²⁹

Se ha intentado relacionar la patogénesis de la enfermedad celíaca con la de las aftas y comprobar si el tratamiento de la enfermedad celíaca sería beneficioso en sujetos con aftas. Olzewska y colaboradores analizaron la frecuencia de IgA antiendomisio (EMA), marcador de enfermedad celíaca, observando únicamente dos sujetos con IgA EMA entre los cuarenta y dos estudiados. En estos sujetos se observó la desaparición de los brotes de aftas al seguir una dieta sin gluten al igual que en un estudio anterior.^{30, 31}

Se han documentado diferencias en el nivel de oxidantes y antioxidantes en sangre y eritrocitos de pacientes con aftas y el grupo control, así como un desequilibrio en el sistema de defensa de antioxidantes que incluye mecanismos enzimáticos y no enzimáticos.³² Este desequilibrio provoca estrés oxidativo que ha sido observado por otros autores que detectaron que los niveles de

vitaminas antioxidantes (A, C y E) y las enzimas antioxidantes en los sujetos con aftas estaba significativamente disminuidos.^{33, 34}

1.3 FRECUENCIA DE LA ENFERMEDAD

La diferencia en la metodología usada en los distintos trabajos publicados al abordar la naturaleza de la enfermedad condiciona los datos de los resultados sobre su frecuencia. Algunos autores consideran la enfermedad como crónica, y por ende, incurable ya que un sólo episodio de aftas aun ocurriendo décadas tras el último, significaría un fracaso del tratamiento.^{4, 5, 11} En este caso, la característica recurrente de las aftas va a causar en los estudios transversales una subestimación de la prevalencia porque en el momento de la exploración una gran parte de los individuos van a estar, en ese momento, en el intervalo entre brotes, y por tanto asintomáticos.³⁵ Es posible que la prevalencia actual de la enfermedad sea superior a los datos aportados por los diferentes estudios debido al curso recurrente de las aftas.⁷

Los datos de prevalencia publicados varían dependiendo de la localización geográfica del estudio, de la selección de los pacientes y de si se considera la prevalencia puntual, la presencia de lesiones en el momento del estudio, o el concepto más que discutible de prevalencia de período, basada en la historia de lesiones durante un período. Se estima que la estomatitis aftosa recidivante afecta a un 25% de la población general siendo más frecuente en raza blanca, menores de 40 años y mujeres.^{36, 37} Las cifras de prevalencia puntual en la población general oscilan entre el 0,5% obtenido en Malasia y el 2,7% obtenido en Suecia.^{38, 39} Los estudios donde participaron el mayor número de sujetos se realizaron en Suecia y en Estados Unidos en los que la prevalencia de aftas es el 2,0% y 0,89% respectivamente.^{40, 41} En España se han obtenido cifras de prevalencia entre el 1,9% y 2,3% en adultos mayores de 30 años.^{42,43}

El grupo de Axéll obtuvo una prevalencia mayor tanto entre las mujeres como entre los individuos de menor edad.⁴⁰

Los estudios realizados sobre alteraciones de la mucosa oral en niños y adolescentes son muy escasos a diferencia de los estudios epidemiológicos que versan sobre caries y enfermedad periodontal, a pesar que en estos grupos de edad la estomatitis aftosa recidivante es una lesión muy frecuente.⁴⁴ Se han publicado cifras de prevalencia de 2,24% en niños de 6 años españoles, alrededor del 1,5% en escolares americanos y del 3,5% en adolescentes turcos.^{37, 45-47} Datos recientes apuntan a que la prevalencia en escolares es mayor que en adultos.^{46, 48}

Los estudios de incidencia acumulada de estomatitis aftosa durante la vida del individuo que se realizan mediante utilización de cuestionarios, proporcionan valores que oscilan entre el 6%, en mujeres de edades comprendidas entre los 46-56 años o en indigentes varones hospitalizados y el 66% en estudiantes de medicina y odontología.^{49, 50} Esta última cifra es más alta que el 56% obtenido en estudiantes daneses de Odontología y el 38,7% y 49,7% obtenido en estudios realizados entre los individuos que acuden a las clínicas de Odontología, militares y estudiantes.⁵¹⁻⁵³ Trabajos más recientes realizados en Estados Unidos en la población de escolares ofrecen cifras entre el 19,8% si se refiere al último año y del 40,18% si se refieren a toda la vida del sujeto.⁵⁴

En la población general obtenemos datos de incidencia acumulada a lo largo de toda la vida del sujeto del 25,2% en Irán similar al obtenido por Deconick en Holanda.^{3, 48} Los trabajos realizados tomando en cuenta los dos últimos años en la vida de los individuos ofrecen una incidencia acumulada del 17,7%,⁴⁰ mientras que en los que tienen en cuenta los cinco últimos años se obtiene el 27%.⁵⁵ Esta medida aporta datos confusos ya que están basados en el recuerdo del sujeto de haber padecido aftas y en su capacidad para identificar

las aftas, que podría justificar que los valores más elevados se produzcan entre estudiantes de ciencias de la salud.

1.4 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la estomatitis aftosa recidivante se realiza por la anamnesis y sus características clínicas ya que no existe ninguna prueba complementaria que lo confirme. Las enfermedades sistémicas se descartan cuando los resultados del análisis completo son normales. Este incluye hemograma (recuento y fórmula), estudio del hierro (hierro iónico, transferrina, ferritina), vitamina B₁₂, ácido fólico y pruebas de enfermedad celíaca.²⁵

La estomatitis aftosa recidivante se caracteriza por la aparición de aftas en la mucosa oral. Las aftas pueden formar parte de algún síndrome como la enfermedad de Behçet o el síndrome de Sweet, que se caracterizan por la aparición de aftas en otras mucosas como la genital u ocular y la presencia de manifestaciones sistémicas como artritis o fiebre que no observaremos en la estomatitis aftosa.

Existen dos clasificaciones diferentes de las aftas siendo la más aceptada la de Cooke que clasificó las lesiones en tres grupos clínicos que hacen referencia al tamaño o apariencia clínica de las aftas: aftas mayores, menores y herpetiformes.^{5, 56} Otra clasificación válida para la estomatitis aftosa recidivante sería la que diferencia las aftas en aftosis simples y complejas haciendo referencia al curso clínico de las lesiones. Las aftosis simples representan la manifestación más común, pocas lesiones que curan en una o dos semanas y poco recurrentes. La aftosis compleja incluiría un cuadro clínico de lesiones más grandes, profundas o numerosas, en el que se desarrollarían nuevas lesiones sin la remisión total de la anterior y muy dolorosas.⁵

Es más probable que los pacientes con aftas mayores o herpetiformes busquen ayuda profesional que los pacientes con aftas

menores, ya que son más dolorosas, pueden durar semanas y afectar al dorso de la lengua y paladar duro, además de a la mucosa yugal y labial.³⁶

Cooke clasificó las lesiones en tres grupos clínicos:⁵⁶

- **Aftas menores o de Mikulicz:** son la forma más común de manifestación, constituyen el 75-85% de las aftas. Suelen ser únicas o varias de pequeño tamaño, menos de 1 centímetro de diámetro, bien definidas, ovaladas o redondas. Son úlceras superficiales cubiertas por una fibromembrana gris oscura y rodeadas de un halo eritematoso (Figura 1). Son moderadamente dolorosas y curan en un periodo de siete a catorce días sin dejar cicatriz. Suelen recurrir frecuentemente, siendo lo más común la aparición de dos o cuatro episodios al año.¹ Tienen un crecimiento centrífugo y evolucionan a la curación por reepitelización desde los bordes al interior.¹¹ Afectan fundamentalmente a mucosas yugales, labiales, fondo de vestíbulo, suelo de boca y cara ventral y bordes de la lengua, siendo la mucosa labial y el suelo de la boca las localizaciones más frecuentes.^{10, 57}

- **Aftas mayores o úlcera de Sutton o periadenitis necrótica recurrente:** representan una forma más severa de aftas, se observan en el 10-15% de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante.¹ Superan el centímetro de diámetro, suelen aparecer como una lesión aislada o dos, pueden durar más de un mes y a veces dejan cicatriz tras la curación (Figura 2).¹¹ Son más dolorosas que las aftas menores y tienen predilección por los labios, paladar blando y pilares amigdalinos, donde pueden causar disfagia.⁵ Cada lesión presenta una marcada induración y la úlcera es relativamente profunda y destructiva.⁵⁸



Figura 1. Afta menor en mucosa labial (imagen propiedad de A. Rodríguez)



Figura 2. Afta mayor en mucosa labial (imagen propiedad de A. Rodríguez)

Las aftas mayores normalmente aparecen después de la pubertad. Existen dos formas clínicas especiales:¹¹

- *Aftosis bipolar de Newman*: se caracteriza por la aparición simultánea de aftas en la mucosa oral y genital.
- *Enfermedad de Sutton o periadenitis mucosa necrótica recurrente*: se produce cuando el afta mayor aparece en la

proximidad de una glándula salival menor, que se verá afectada por la inflamación y la necrosis.

- **Aftas herpetiformes:** son lesiones de muy pequeño diámetro pero muy numerosas, se caracterizan por su tendencia a unirse dando lugar a úlceras de bordes irregulares, complicando su diagnóstico diferencial con las lesiones intraorales por herpes simple. Son las menos comunes, entre un 5-10% de los pacientes con aftas.¹¹ El aspecto clínico es muy parecido a las lesiones herpéticas de la mucosa oral, en las aftas herpetiformes no está implicado el virus del herpes y a diferencia de las lesiones intraorales por herpes, estas aftas recurren frecuentemente.⁵⁸ Debido al tamaño que alcanzan al unirse tardan más de diez días en curar, son muy dolorosas y son tan recurrentes que las úlceras pueden ser casi continuas. Afectan principalmente a mujeres y el primer brote es algo más tardío.²⁵



Figura 3. Aftas herpetiformes en la lengua

Las aftas pueden aparecer como parte de los siguientes síndromes:¹¹

- **Enfermedad de Behçet:** enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por la presencia úlceras orales y genitales recurrentes,

uveítis, y manifestaciones cutáneas. Evoluciona de forma crónica con períodos imprevisibles de exacerbaciones y remisiones.⁵⁹ Las aftas aparecen en todos los enfermos de Behçet y suelen aparecer como el primer síntoma del síndrome.⁶⁰

- **Neutropenia cíclica:** enfermedad poco frecuente caracterizada por la disminución periódica severa del número de leucocitos polimorfonucleares en sangre. Incluye episodios recurrentes de aftas orales menores, fiebre, malestar, infecciones de la piel y adenopatías cervicales cada tres semanas. En el 20% de estos pacientes las aftas orales son la única manifestación. El empleo de corticoides durante períodos prolongados constituye el tratamiento de elección.⁶¹

- **Enfermedades digestivas:** la enfermedad de Crohn es una enfermedad intestinal inflamatoria. La afectación de la mucosa oral se ha observado en la enfermedad de Crohn y con menor frecuencia en la colitis ulcerosa.⁶⁰ Las aftas pueden observarse en el 4-9% de los enfermos de Crohn y más frecuentemente en mujeres.^{11, 62}

- **Síndrome Magic:** poco frecuente caracterizado por la aparición de úlceras orales, genitales inflamación de los cartílagos y artritis.¹¹

- **Síndrome de fiebre periódica, aftosis, faringitis y adenitis (PFAPA, acrónimo de *Periodic fever, Aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*):** el síndrome PFAPA fue descrito por primera vez por Marshall en 1987, es una de las causas de fiebre periódica en pediatría y su etiología es desconocida.⁶³ Los pacientes presentan los síntomas durante 3 ó 6 días, resolviéndose de forma espontánea. Las lesiones orales descritas son similares a las aftas menores. Inicialmente se había establecido la prevalencia de estas lesiones en el 70% de los niños y en el 40% de los adultos diagnosticados así.⁶⁴⁻⁶⁶

- **Síndrome de Sweet o dermatosis neutrófila:** caracterizada por fiebre, neutrofilia sanguínea, denso infiltrado en la dermis neutrofílica y úlceras orales que responden a corticoides por vía sistémica.⁶⁷

- **Síndrome de Reiter:** se caracteriza por la triada de uretritis no gonocócicas, artritis y conjuntivitis que pueden estar acompañados por aftas orales en un 10% de los casos.⁶⁸

1.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Son varias las patologías orales a considerar si aparecen úlceras orales recurrentes con la sintomatología descrita. El diagnóstico diferencial de las aftas incluye las siguientes enfermedades:⁶⁹

- **Infección por virus del herpes simple tipo 1:** la lesión inicial por herpes simple se caracteriza por la presencia de un grupo de vesículas que al romperse da lugar a las úlceras a diferencia de las aftas. Las aftas pueden aparecer en varias localizaciones simultáneamente mientras que las lesiones por herpes tienden a agruparse en una misma área y suelen afectar a mucosa queratinizada, a diferencia de las aftas. El tamaño de las lesiones herpéticas es inferior al de las aftas (Figura 4).⁹ Existe un eritema gingival y normalmente las lesiones están precedidas de fiebre.⁶⁹ Como prueba complementaria se puede realizar una citología exfoliativa en la que se localice el virus del herpes simple.¹¹



Figura 4. Lesión intraoral por herpes simple (imagen propiedad de A. Rodríguez)

- **Virus de la varicela-zoster:** se observan en personas mayores de 60 años generalmente inmunodeficientes. Clínicamente se parecen a las lesiones por herpes simple, su característica fundamental es la unilateralidad, su mayor duración y agresividad puede provocar la necrosis del hueso alveolar causando la pérdida de dientes. Existen lesiones simultáneas ampollares en la boca y en la piel y de dolor neurítico unilateral en la rama del trigémino donde están localizadas las lesiones.⁷⁰
- **Herpangina:** enfermedad vírica aguda de comienzo brusco caracterizada por la aparición de múltiples úlceras en el paladar duro y blando, y en la cavidad orofaríngea acompañadas de fiebre y malestar. Es típica de niños pequeños que pueden referir dolor de garganta.⁶⁹
- **Enfermedad de pie-mano-boca:** las úlceras están precedidas por vesículas que están acompañadas por lesiones en la piel, febrícula y malestar general.⁷¹
- **Eritema multiforme:** es una reacción aguda recurrente de afectación mucocutánea en hombres jóvenes, se relaciona con infecciones, medicamentos como sulfamidas, o cefalosporinas y conservantes o productos químicos. El 70% de los pacientes presentan lesiones orales. Las lesiones son multiformes, se observan vesículas, ampollas, erosiones y costras junto con lesiones en la piel.⁷²
- **Liquen plano oral:** enfermedad de etiología desconocida que afecta a la piel, uñas, cuero cabelludo y mucosas. Las estrías de Wickham son características del tipo reticular y las úlceras del tipo erosivo, que suelen estar rodeadas de unas estrías radiales blancas que las diferencia de las aftas.⁷³
- **Penfigoide cicatricial:** lesiones vesículo-ampollares que puede aparecer en toda la mucosa oral. Para el diagnóstico diferencial debemos tener en cuenta que el signo de Nikolsky es positivo, que

pueden aparecer lesiones a nivel ocular, genital y en la piel.⁶⁹ Se diferencia de las aftas en que afecta normalmente a personas mayores de 50 años, comienza como vesículas y ampollas que al romperse dan lugar a úlceras.⁷¹

- **Pénfigo vulgar:** similar al anterior, con la diferencia de la extensión de las lesiones que se limitan a la cavidad oral y a la piel. Persistentes erosiones irregulares o úlceras aparecen después de las ampollas que en la encía se manifestarán como gingivitis descamativa.⁷² Afectan a sujetos mayores de 60 años.⁷¹

- **Úlceras traumáticas o lesiones por agentes físicos o químicos:** puede aparecer en cualquier parte de la mucosa oral y está causada por un estímulo traumático, existe relación causa efecto entre el inicio de aplicación de los agentes y el desarrollo de las úlceras (Figura 5).⁷⁴



Figura 5. Úlcera traumática causada por prótesis removible (imagen propiedad de A. Rodríguez)

1.6 FACTORES DE RIESGO

Existen diversos estudios relacionados con los factores desencadenantes de la estomatitis aftosa recidivante, aunque muchos son contradictorios. Se considera que su etiología es multifactorial, en la que influyen un gran número de factores predisponentes. Para su estudio los clasificaremos en factores predisponentes intrínsecos y extrínsecos.^{5, 6, 54}

FACTORES PREDISPONENTES INTRÍNSECOS

EDAD

En el 80% de la población el primer brote se produce antes de los 30 años, disminuyendo en frecuencia y severidad al aumentar la edad.¹ Se ha citado que el comienzo tardío de la enfermedad podría ser la primera manifestación de alguno de los síndromes antes descritos, como la enfermedad de Behçet.¹⁰ El 40% de los menores de 15 años con aftas refieren el desarrollo del primer brote antes de los 5 años.⁶

En un estudio transversal realizado en la población general en Estados Unidos se observó una prevalencia significativamente mayor entre los niños y adolescentes que en los adultos (1,94% y 0,89% respectivamente). En este estudio los adolescentes fueron el grupo con mayor prevalencia de aftas, cifrándose en el 2,53%.⁴⁶

En niños se considera las aftas como la forma más común de presentación de úlceras orales y el intervalo de edad más frecuente de aparición de aftas es entre los 10 y 19 años.⁷⁵ En estudios de prevalencia de lesiones orales, las aftas junto con las úlceras traumáticas son consideradas las lesiones más frecuentes en adultos menores de 40 años, mientras que en los mayores de 40 la estomatitis protética y las pigmentaciones melánicas son más frecuentes.^{76, 77} Entre los 10 y los 40 años existe mayor frecuencia de

aparición de la enfermedad y es la etapa de estudiante en la que se encuentran los mayores valores de prevalencia.¹¹

SEXO

La estomatitis aftosa recidivante parece afectar con mayor frecuencia a las mujeres. Una ligera predisposición se ha descrito en mujeres y niñas.^{40, 55, 75} Donatsky en 1973 observó que la prevalencia de aftas entre las estudiantes danesas era significativamente mayor que entre los estudiantes daneses de odontología.⁵¹ Resultados similares fueron obtenidos en estudios posteriores en otros grupos de población.^{37, 52, 78} En estudios realizados sobre prevalencia puntual de aftas en España, no se ha podido demostrar esta asociación en menores de 6 años ni en mayores de 30 años, coincidiendo con los resultados de estudios realizados en Brasil y Estados Unidos.^{42, 45, 54, 79} La relación inversa ha sido descrita en Estados Unidos, donde se ha observado un mayor riesgo de padecer aftas entre el sexo masculino.⁸⁰

ETNIA

Son muy pocos los estudios en los que se analiza la influencia de la etnia en la presencia de aftas ya que la mayoría de los estudios se realizan en poblaciones homogéneas. Se ha aceptado que la estomatitis aftosa recidivante afecta con mayor frecuencia a los individuos de raza blanca.³⁶

En Estados Unidos la prevalencia de aftas es tres o cuatro veces superior en escolares y adultos blancos que en negros y otras etnias.^{37, 54, 80} En Kuwait existe diferencias entre la prevalencia de aftas entre kuwaitíes, árabes no kuwaitíes, y beduinos, siendo estos el grupo con menor prevalencia de aftas (5% frente al 22%) aunque estos datos son explicados por los autores por las diferencias entre clases sociales, tradición y estilo de vida.⁵⁵

HERENCIA FAMILIAR

En los primeros estudios en los que se intentó comprobar el papel de la herencia en el desarrollo de la enfermedad no se obtuvieron resultados positivos, repetidamente se ha venido observando desde entonces la importancia de este factor en la aparición de aftas.⁸¹ En estudios posteriores se observó un aumento en la susceptibilidad de padecer aftas en niños cuyos padres tenían una historia positiva de estas lesiones.^{82, 83} Se ha descrito que los niños cuyos progenitores presentan aftas tienen un 90% de posibilidades de padecer aftas frente al 20% de aquellos que no tienen antecedentes familiares positivos, desarrollando la enfermedad antes y de forma más severa.^{50, 81} Asimismo, se refirió una historia familiar positiva entre el 54,2% de los pacientes de un estudio, siendo éste el factor predisponente con una mayor asociación.⁸⁴ Este resultado fue muy similar al obtenido por otros autores.^{55, 85}

Se ha analizado la posible asociación entre la aparición de aftas y la herencia de ciertos polimorfismos genéticos. En un estudio reciente la presencia de polimorfismos relacionados con una producción elevada de interleuquinas 1β duplica el riesgo de aftas y se triplica en el caso de FNT- α ,⁸⁶ coincidiendo con los resultados presentados en estudios anteriores donde la IL-6 también se ha asociado con un mayor riesgo de aftas.⁸⁷ Albanidou-Farmaki y colaboradores confirmaron que la herencia de ciertos antígenos leucocitarios humanos (HLA) determinaba la susceptibilidad de aftas entre los miembros de las familias estudiadas pero no han identificado ningún HLA específico.⁸⁸ A pesar de estos datos no está muy claro si esta asociación es debida a una influencia genética directa o a un similar estado social, tradiciones o hábitos de los miembros de la familia.⁵

CAMBIOS HORMONALES

La asociación entre la estomatitis aftosa recidivante y el ciclo menstrual, embarazo y menopausia ha sido aceptada ampliamente,

aunque no hay ninguna evidencia científica de ello.⁸⁹ Se ha sugerido que la baja calidad del diseño de los estudios y del análisis de sus resultados ha contribuido a esta confusión.⁹⁰ Una de las hipótesis que intenta explicar el desarrollo de aftas con el ciclo menstrual se basa en que la disminución de los niveles de estrógenos producida durante la fase premenstrual o luteínica provoca que la mucosa oral sea más susceptible al desarrollo de aftas, al observarse una disminución de la cornificación del epitelio.¹¹

Segal y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en 104 estudiantes de enfermería a las que siguieron durante tres años. No pudieron asociar los brotes de aftas con ninguna fase del ciclo menstrual ni observaron diferencias en la aparición de aftas en relación al tratamiento con anticonceptivos orales.⁸⁹ En un estudio posterior se observó que solo el 8% de los casos de aftas podían ser considerados como aftas premenstruales o menstruales.⁹¹ En un estudio de escaso tamaño muestral (10 mujeres) se observó la desaparición de los brotes en mujeres con tratamiento con anticonceptivos orales.⁹²

Sircus y colaboradores observaron que el 10% de las mujeres tenían el primer episodio de aftas entre los 50 y 59 años de edad por lo que asociaron estas aftas con la menopausia pero no existe ningún estudio que haya confirmado esta relación.^{90, 93}

No existe evidencia de la desaparición de los brotes durante el embarazo en estudios recientes. Se recomienda observar las úlceras que aparecen o persisten durante el embarazo, ya que podrían estar causadas por déficit de hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂ o cinc.⁹⁴

FACTORES DIETÉTICOS

Las aftas se han relacionado con ciertos alimentos o sensibilidad a alérgenos alimentarios presentes en aromatizantes, conservantes y colorantes.¹¹

Se ha sugerido que la sensibilidad a ciertos alimentos puede ser considerada como un factor precipitante adicional de aftas en pacientes sanos a los se les recomendaría realizar pruebas de alergia con el objetivo de eliminar de su dieta los alimentos responsables.⁹⁵

La hipótesis que sugiere que los brotes de aftas podrían ser la manifestación de una reacción alérgica a ciertos alimentos o alérgenos ha sido estudiada por varios autores. Thomas y colaboradores analizaron la presencia de anticuerpos a antígenos alimentarios en sujetos con aftas, sujetos con úlceras orales relacionadas con otras enfermedades como pénfigo o liquen plano y sujetos sanos, observando una mayor presencia de anticuerpos a la leche entre los sujetos con aftas y el grupo control, pero no encontraron diferencias al comparar los resultados de los sujetos con aftas con los que presentaban otras úlceras orales. Afirman que es poco probable que una reacción alérgica sea la causante de todas las enfermedades estudiadas y sugieren que el aumento de anticuerpos es provocado por una mayor permeabilidad de la mucosa oral lesionada que favorece la absorción de los componentes inmunogénicos de los alimentos.⁹⁶

Wray y colaboradores estudiaron la aparición de síntomas alérgicos y la liberación de histamina in vitro como respuesta a una variedad de alérgenos respiratorios y alimentarios en pacientes con aftas. En el 36% de los sujetos estudiados (18 sujetos) las aftas aparecían tras el consumo de chocolate, frutos secos, queso, manzanas o cereales pero esta supuesta reacción alérgica solo se confirmó in vitro en 8 de estos sujetos.⁹⁷ Estos resultados difieren de los presentados por Eversole que no consiguió demostrar de forma experimental la asociación entre aftas y ciertos alimentos relatada por los pacientes de su estudio, por lo que atribuye esta relación subjetiva al efecto que provoca la ingesta de alimentos ácidos o astringentes sobre la mucosa oral.⁹⁸

La eliminación de alimentos con gluten no ha resultado ser efectiva como prevención de aftas,⁹⁹ pero en algunos pacientes sí se ha observado remisión o disminución de la frecuencia de aftas al eliminar ciertos alimentos como el queso, leche de vaca y derivados o tomate identificados como causantes de aftas en el 80% de los sujetos con aftas.¹⁰⁰ En un estudio sobre frecuencia de ingesta de diversos alimentos se observó que los pacientes con aftas consumen con menor frecuencia que el grupo control alimentos ricos en calcio, hierro, vitamina B₁ y vitamina C,¹⁰¹ en un estudio similar los pacientes con aftas consumían más frecuentemente alimentos con pH más ácido como limón, naranjas, queso feta que el grupo control.¹⁰² La vanilina es el único aromatizante que obtuvo resultados positivos en las pruebas epicutáneas de pacientes con aftas.¹⁰³ En un estudio realizado en India se sugirió que la alta concentración de nitratos en el agua de bebida provocaba el aumento de la actividad de la enzima citocromo β -reductasa y un aumento en la susceptibilidad de recurrencias de aftas.¹⁰⁴

REACCIONES A MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS QUÍMICOS

Se han descrito numerosos casos aislados de úlceras aftosas inducidas por medicamentos como los antiinflamatorios, especialmente el piroxican.^{105, 106} El más documentado ha sido el nicorandil, medicamento vasodilatador usado en enfermedades cardiovasculares, se ha calculado que el 5% de los sujetos tratados con nicorandil presentan afta.^{107, 108} En un estudio reciente se estudió la relación entre las aftas y medicamentos que se han relacionado con la aparición de aftas en casos aislados, no se encontró relación entre las aftas y el ácido acetilsalicílico, antiepilépticos, anticoagulantes, antibióticos, o inhibidores de la angiotensina, pero sí se confirmó una mayor predisposición a presentar aftas en pacientes con tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, beta-bloqueantes y analgésicos opioides (OR=4,8; 5;

5 respectivamente). La asociación entre aftas y analgésicos opioides no había sido descrita previamente.¹⁰⁹

La utilización de pastas de dientes que contienen lauril sulfato de sodio como detergente provoca una ligera descamación de la mucosa oral que podría favorecer la aparición de aftas en personas susceptibles.¹¹⁰

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS Y DÉFICIT DE VITAMINAS

Se han hallado diversas alteraciones hematológicas en aproximadamente el 26% de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante pero en la mayor parte de los casos son alteraciones de pequeña magnitud.¹¹¹ Entre ellas se han descrito como desencadenantes de episodios de estomatitis aftosa recidivante la neutropenia, la anemia por déficit de hierro, ácido fólico o por vitamina B₁₂, aunque no está muy claro si estos aparecen como consecuencia de la afectación oral o tienen un papel causal en su desarrollo.¹¹¹

El déficit de vitamina B₁₂ ha sido relacionado con la presencia de brotes por múltiples autores.^{84, 111-114} En el 35% del grupo de pacientes con aftas estudiados por Koybasi se confirmaron niveles de vitamina B₁₂ por debajo de los valores considerados normales frente a ninguno dentro del grupo control por lo que sugiere que la vitamina B₁₂ está directamente relacionada con la etiología de las aftas.⁸⁴ La eficacia de la terapia sustitutiva con vitamina B₁₂ en pacientes con aftas ha sido demostrada recientemente en un estudio a doble ciego con placebo en el que los individuos del grupo tratado con vitamina B₁₂ referían una disminución en el nivel de dolor, número de úlceras y en la duración de los brotes,¹¹⁵ al igual que en otros estudios.^{113, 116} Otros autores no han observado diferencias significativas en los niveles de vitamina B₁₂ y achacan las alteraciones hematológicas a las diferencias en la incidencia de ciertas enfermedades como la anemia perniciosa, más frecuente en el

norte de Europa que en Estados Unidos, donde no se ha encontrado asociación entre la estomatitis aftosa recidivante y las alteraciones hematológicas de hierro, ácido fólico o vitamina B₁₂.¹¹⁷⁻¹¹⁹

Se ha relatado la asociación entre la deficiencia de vitamina B₁ y la estomatitis aftosa recidivante, ya que se observa en el 70% de los casos frente al 8,3% de los controles. Sin embargo, su papel no está muy claro como factor etiológico ya que en estos individuos, una vez normalizado su déficit, no se produjo ninguna mejora en relación a sus brotes.¹²⁰

Nolan y colaboradores hallaron que el 28,6% de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante presentaban deficiencias de vitaminas B₁, B₂ y/o B₆. Al controlar a estos pacientes durante tres meses sugirieron que los pacientes con aftas y déficit de vitaminas se podrían beneficiar del tratamiento con suplementos vitamínicos para prevenir o reducir los brotes.¹²¹

Al comparar los análisis clínicos de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante y pacientes con otras alteraciones orales, Porter y colaboradores tan solo encontraron diferencias relativas al nivel de hierro, que era más bajo de lo normal en el 11,6% de los pacientes con aftas frente al 4,9% del grupo control. Por ello, se sugiere la realización de análisis a los pacientes con estomatitis aftosa para descubrir alteraciones hematológicas que de otra forma pasarían desapercibidas.¹²² En estudios posteriores al de Porter, no se ha logrado demostrar la asociación entre la estomatitis aftosa recidivante y los niveles de hierro en sangre, los niveles de saturación de hierro, ni la capacidad total de fijación de hierro.⁸⁴

En un estudio reciente se observó que los sujetos con niveles bajos de insulina presentaban mayor riesgo de desarrollar aftas, los autores sugieren el efecto de la insulina en el mantenimiento de la integridad de la mucosa oral como explicación de este novedoso hallazgo.⁸⁰

El déficit de hierro, ácido fólico, vitamina B₁ (tiamina), vitamina B₂ (riboflavina), vitamina B₆ (piridoxina), y vitamina B₁₂ pueden causar una alteración del sistema inmune que podría explicar, en parte, la asociación con la estomatitis aftosa recidivante.⁵

DÉFICIT DE CINC

Se ha observado que al restaurar el déficit de cinc de pacientes que padecían aftas, estas remitían o se presentaban menos frecuentemente y de forma menos dolorosa.^{123, 124} Orbak y colaboradores observaron que el 42,5% de los individuos con aftas de su estudio presentaban valores de cinc en sangre ligeramente por debajo de lo normal y que tras un mes de tratamiento los niveles de cinc de los pacientes que recibieron placebo eran significativamente menores que los tratados con suplementos de cinc, en los que se observó una reducción en el número y frecuencia de aftas.¹²⁵ Estos resultados contrastan con los presentados por Wray que no observó diferencias entre los grupos tratados con cinc y placebo, en su estudio cuatro pacientes abandonaron la terapia con cinc debido a los efectos secundarios.¹²⁶

El papel del cinc en la cicatrización de las heridas y en el mantenimiento de la integridad epitelial podría explicar los efectos beneficiosos observados al ser usado como tratamiento de las aftas.¹¹

FACTORES PREDISPONENTES EXTRÍNSECOS

ESTRÉS

Las situaciones que supongan estrés, ansiedad, nerviosismo o depresión pueden desencadenar brotes de aftas en pacientes susceptibles, si bien no existen muchos estudios que sustenten esta teoría.¹²⁷ Los factores psicológicos juegan un papel importante en el mantenimiento de un buen estado de salud oral ya que unos

elevados niveles de ansiedad y depresión se han asociado, además de a la estomatitis aftosa recidivante, a otras patologías como el liquen plano.¹²⁸

Algunos estudios han documentado la asociación entre la estomatitis aftosa recidivante y varios factores psicológicos, como la ansiedad, la hostilidad reprimida relacionada con el trabajo y con otros factores estresantes.⁶ Se ha documentado el desarrollo de aftas en sujetos susceptibles ante determinadas situaciones consideradas estresantes, como exámenes o cambios en el ritmo de vida.^{55, 129} En 2004, Soto-Araya y colaboradores constataron un mayor porcentaje de estrés y ansiedad en el grupo con estomatitis aftosa recidivante al compararlo con el grupo control,¹²⁸ similares resultados se observaron en un estudio reciente donde los pacientes con aftas presentaba la mayor prevalencia de problemas psicológicos,¹³ pero contrastan con los datos obtenidos en Estados Unidos donde no existían diferencias entre los pacientes con síntomas clínicos de depresión y aquellos que no referían dichos síntomas durante los dos años previos.⁸⁰

La ansiedad y el estrés están relacionados con el nivel de cortisol detectado en sangre y saliva, se ha observado mayor nivel de cortisol entre los pacientes con aftas y el grupo control y en pacientes con aftas persistentes frente a aquellos en los que se produjo una remisión de las lesiones tras corregir los déficits hematológicos.^{130, 131} En un estudio reciente se observó que los pacientes con aftas presentaban mayores niveles de estrés psicológico que el grupo control durante los episodios de aftas.¹³² A pesar de ello, otros estudios han fracasado al pretender encontrar una asociación entre ansiedad, depresión o estilo de vida psicológicamente estresante y la recurrencia de aftas.^{54, 78, 133}

Se estudiaron los efectos de un programa de hipnosis con imágenes relajantes en sujetos con aftas, observándose una disminución significativa en la recurrencia de las úlceras de todos los sujetos

tratados, pero no se consiguió relatar ningún patrón específico en la asociación entre la percepción del dolor y los cambios sintomáticos.¹³⁴

Al observar que el nivel de ansiedad es mayor en los pacientes con estomatitis aftosa recidivante que en los pacientes que no presentan esta patología, se ha sugerido el tratamiento con antidepresivos para intentar una disminución en la recurrencia de los brotes.¹³⁵ Se ha documentado un caso de aftas mayores en una niña de 11 años, con historia familiar de aftas, en la que se sugirió el estrés como un factor desencadenante, puesto que las recurrencias desaparecieron al mismo tiempo que se solucionó esta situación.¹³⁶

CONSUMO DE TABACO

Existe una relación negativa entre la presencia de aftas y el hábito tabáquico ya que la prevalencia de estomatitis aftosa recidivante es mayor entre los grupos de no fumadores que en los fumadores.^{80, 137, 138} Incluso se ha podido demostrar una relación entre el número de cigarrillos fumados y la presencia de aftas.¹³⁹

La mayoría de los trabajos que estudiaron esta asociación están basados en la historia clínica del paciente. Sin embargo, se ha cuestionado este método como forma de valorar el consumo de tabaco, considerándose más adecuado el de la medida de la cotinina en suero o plasma como un marcador más preciso para valorar al paciente como fumador.^{119, 140}

Recientemente se comprobó esta relación negativa al estudiar el nivel de cotinina en sangre, hallándose una menor proporción de fumadores (sujetos cuyo nivel de cotinina en sangre es superior a 25 µg/ml) entre los pacientes con aftas que en la población general.¹⁴¹ Se ha estudiado la frecuencia de aftas en sujetos que están dejando de fumar, observándose un aumento en la frecuencia de aparición de

aftas. Los brotes de aftas suelen desarrollarse a partir de la segunda semana de abstinencia tabáquica.^{142, 143}

No está muy claro cómo el hecho de fumar cigarrillos puede disminuir el riesgo de estomatitis aftosa recidivante. Se ha relacionado con el efecto antibacteriano del tabaco aunque también se cree que el aumento de queratinización de la capa mucosa debido al hábito de fumar cigarrillos ofrece una mayor resistencia al desencadenamiento de aftas.¹⁴⁴ En estudios posteriores el efecto protector ha sido atribuido a la nicotina, ya que la disminución en la prevalencia de aftas también se observaba en consumidores de tabaco no fumado.¹⁴⁵

La nicotina parece afectar directa o indirectamente la respuesta inmune de los procesos inflamatorios.¹⁴⁶ Indirectamente, la nicotina podría interferir en el sistema nervioso central, induciendo la producción de glucocorticoides y la respuesta del sistema nervioso autónomo en la reducción del nivel inflamatorio. De forma directa actuaría sobre los receptores acetil-colina-nicotínicos de los macrófagos disminuyendo la producción de FNT- α (factor de necrosis tumoral alfa) y de las interleuquinas 1 y 6 (IL-1 y IL-6).¹⁴⁷

TRAUMA

Toda acción irritativa sobre la mucosa oral, como traumas menores por cepillado, hábitos anómalos o manipulaciones dentales, incluida la anestesia dental, pueden provocar la aparición de aftas en personas susceptibles. Pero esta aparición puede ser no solamente donde actúa dicho factor, sino también en otras localizaciones de la mucosa.¹⁴⁸ Traumas mayores, como intervenciones quirúrgicas orales, no se han asociado con el desencadenamiento de aftas.⁵

Es muy raro encontrar pacientes edéntulos portadores de prótesis dentales removibles con estomatitis aftosa recidivante, este fenómeno puede ser explicado por la edad de estas personas o el

consecuente aumento de la queratinización de la mucosa.⁵ La recurrencia de las aftas no se ve afectada significativamente por el tratamiento con aparatología de ortodoncia fija.¹⁴⁹

Clínicamente no existen diferencias entre estas lesiones y las aftas sin trauma, pero algunos pacientes refieren que cicatrizan antes que las que les surgen de forma espontánea.¹⁴⁸

NIVEL SOCIOECONÓMICO

Al comparar la prevalencia de aftas en niños procedentes de dos colegios con diferente estatus económicos se observó que los niños pertenecientes a clases altas tenían más riesgo de presentar aftas, los autores explican estos resultados por el mayor nivel de expectativas y responsabilidades que pueden ir acompañados de mayor estrés.^{2, 50} Datos similares se obtuvieron en un estudio posterior en adultos en el que los sujetos con mayor nivel de ingresos presentaban dos veces más aftas que los que tenían menos ingresos.⁵⁴ Rivera-Hidalgo y colaboradores observaron mayor prevalencia de aftas entre los sujetos con mayores ingresos, pero las diferencias no fueron significativas.¹¹⁹

FACTORES INFECCIOSOS

BACTERIAS

La presencia de una flora bacteriana local podría explicar por qué en los pacientes con estomatitis aftosa recidivante solo se encuentra afectada la mucosa oral, pero no existen evidencias de contagios entre los pacientes con aftas por lo que una base infecciosa parece poco probable.¹²⁷

Graykowski aisló *estreptococos sanguis* y *mitis* en las úlceras de pacientes con aftas,¹⁵⁰ contrastando estos resultados con estudios posteriores donde los *estreptococos oralis*, previamente conocido como

estreptococos sanguis, fueron observados en similares proporciones en los sujetos con aftas y sanos.^{17, 151} Considerando las similitudes histológicas entre las úlceras pépticas y las aftas orales y debido a que estas últimas responden al tratamiento con antibióticos de amplio espectro como las tetraciclinas, se ha sugerido que el *helicobacter pylori* pueda estar relacionado con el desarrollo de las aftas.¹⁵² Se ha demostrado la presencia de ADN de *helicobacter pylori* en pacientes con aftas que afectan a la cavidad oral y faringe frente a ninguno en el grupo control,²³ similares resultados fueron obtenidos en un estudio anterior en el que se sugiere que la presencia de *helicobacter pylori* en la mucosa oral y la producción de anticuerpos frente a determinantes antigénicos compartidos por las células epiteliales puedan provocar la destrucción del tejido asociado con las aftas.¹⁵³ Esta asociación no ha sido confirmada por otros autores que no encontraron diferencias significativas entre la presencia de *helicobacter pylori* en sujetos con aftas y el grupo control.^{22, 24, 154} En un estudio reciente se identificaron las distintas especies bacterianas presentes en la cavidad oral de individuos sanos y con aftas, encontrándose grandes diferencias entre ambos, así, la *prevotella* apareció sólo en los pacientes con aftas y otras especies como *lactobacilos* y *fusobacterias* en pacientes sanos.²⁴

VIRUS

Se ha estudiado la relación entre aftas y virus como *herpes simple*, *varicela-zoster*, *epstein-barr*, *citomegalovirus*, y *adenovirus*, pero existen pocos datos fiables que avalen una causa infecciosa relacionada con las aftas.¹

Se han aislado *adenovirus* en aftas orales pero no se observó respuesta antigénica y al tratarse de un organismo ubicuo estos resultados deben confirmarse.^{6, 155}

Eglin y colaboradores observaron que parte del genoma del virus del *herpes simple* estaba transcrito en células mononucleares de

pacientes con aftas,¹⁹ en un estudio posterior se encontró ADN del virus del *herpes simple* en 2 de las 11 biopsias de aftas orales de pacientes con estomatitis aftosa recidivante,¹⁶ y en un estudio posterior se encontró mayor porcentaje de ADN del virus del *herpes simple* entre el grupo control.¹⁵⁶ Otros investigadores no han confirmado la presencia de antígenos de *herpes simple* en las biopsias de pacientes con aftas.¹⁵⁷ Se ha observado una mayor prevalencia de herpes recurrente labial entre los pacientes con aftas.^{78, 119} El tratamiento con aciclovir de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante no disminuye la frecuencia ni la duración de los brotes.²⁰

Pedersen ha aportado evidencias que sugieren que las recurrencias de la estomatitis aftosa recidivante podrían estar asociadas con reactivaciones del virus de la *varicela zoster* y el *citomegalovirus*.²¹ El virus de *epstein-barr* fue detectado en dos de las nueve biopsias de los pacientes con aftas.¹⁵⁸ Se ha documentado una mayor riesgo de aftas en pacientes con *hepatitis C*, pero son necesarios más estudios para poder confirmar esta asociación.¹¹⁹

La relevancia clínica de estos hallazgos es dudosa, ya que muchos de estos virus están latentes y pueden detectarse incluso en fluidos orales de pacientes sanos. Actualmente no existen datos definitivos que sustenten una causa infecciosa para las aftas y los datos más recientes sugieren una reactividad cruzada entre algunas proteínas y determinados componentes epiteliales.⁴

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

ENFERMEDAD CELÍACA O ENTEROPATÍA

La enfermedad celíaca es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación crónica del intestino delgado inducida por un componente del gluten.¹⁵⁹ Se ha observado una mayor prevalencia de aftas en pacientes celíacos comparados con grupos control en estudios realizados en Europa y en Estados Unidos,^{160, 161} estos datos

contrastan con los aportados por otros autores que observaron mayor frecuencia de aftas en pacientes celíacos pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.^{159, 162}

Se estima que en el 5% de los pacientes celíacos la presencia de aftas puede ser la única manifestación de la enfermedad.¹⁶³

En un estudio reciente se observó que la prevalencia de enfermedad celíaca en sujetos con aftas era tres veces superior a la observada en un estudio previo en la población general (2,83% frente al 0,9%), siendo las aftas la única manifestación de la intolerancia al gluten.¹⁶⁴ Estos datos son similares a los obtenidos previamente.^{31, 165, 166} Se ha documentado una mejoría de las lesiones orales e incluso su remisión cuando los pacientes seguían una dieta sin gluten.^{160, 164}

SÍNDROME DE BEHÇET

El síndrome de Behçet es una enfermedad sistémica de etiología desconocida que afecta con mayor frecuencia a hombres mayores de 30 años.¹¹ Se ha observado una mayor prevalencia en países de la antigua ruta de la seda, sugiriéndose una asociación genética desconocida.⁵⁹ En 1989 se propusieron unos criterios unificados para su diagnóstico, que incluyen como criterios mayores las úlceras orales recurrentes, ulceraciones genitales recidivantes, inflamación ocular, lesiones cutáneas y pruebas de patergia (sensibilidad cutánea) positiva y como criterios menores lesiones articulares, afectación del sistema nervioso central, lesiones vasculares y cardiovasculares. La enfermedad se diagnostica con úlceras orales y dos criterios mayores o dos criterios mayores y dos menores.¹⁶⁷ Los brotes de aftas preceden en años a las otras manifestaciones.¹¹ Las aftas están presentes en el 100% de los enfermos de Behçet y son el síntoma inicial en el más del 80% de los casos.¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ Se estima que entre los pacientes con estomatitis aftosa recidivante, el 2% son enfermos de Behçet.¹⁷¹

Las aftas de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante son clínica e histológicamente idénticas. Se desconoce la relación entre estas dos enfermedades.⁶ La presentación más frecuente son las aftas menores aunque las aftas mayores se presentan con mayor frecuencia en la enfermedad de Behçet que en la estomatitis aftosa recidivante.¹⁷² En un estudio reciente se observó que la localización más frecuente de las aftas en ambas patologías era la lengua, y que el brote de aftas en enfermas de Behçet estaba relacionado con el ciclo menstrual.¹⁷⁰ Se ha sugerido que parte del genoma del virus del herpes simple está presente en células mononucleares en sangre de los enfermos de Behçet, aunque este dato no ha sido confirmado en estudios posteriores.^{19, 157} El consumo de tabaco reduce la severidad de las úlceras en el síndrome de Behçet.¹⁷³ Se ha documentado una mayor prevalencia de aftas en parientes de enfermos de Behçet.¹⁷⁴ No hay forma de predecir si un paciente con aftas desarrollará síntomas de la enfermedad de Behçet. En un estudio realizado en Israel se observó que la mitad de los pacientes con estomatitis aftosa recidivante desarrollaban algún síntoma de la enfermedad de Behçet siete años después del primer brote de aftas y que una alta recurrencia de los brotes, más de nueve al año, podría considerarse una señal de alarma del desarrollo de la enfermedad de Behçet.¹⁷⁵

VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Episodios severos de aftas han sido observados en pacientes infectados por VIH. Las úlceras pueden manifestarse como afta mayor, menor o herpetiformes y normalmente se localizan en paladar blando, amígdalas o lengua provocando dificultades para hablar o comer.⁶ Las aftas mayores y las herpetiformes son más frecuentes entre los sujetos con menor recuento de CD4 y CD8.^{176, 177} Aproximadamente la mitad de los pacientes niegan o no recuerdan haber padecido aftas durante la infancia, antes de la infección por VIH, el resto sí recuerda haber tenido aftas y describen las aftas como menores.¹⁷⁶ La prevalencia de aftas mayores no está

relacionada con sexo, vía de transmisión o raza pero sí se observa menor prevalencia entre los sujetos fumadores. Las aftas asociadas a VIH suelen ser más severas, duran más tiempo y pueden causar dolor incapacitante que alteraría las funciones orales como hablar, masticar o tragar, que puede llevar a malnutrición y pérdida de peso, comprometiendo la capacidad de ingerir medicaciones e interfiriendo seriamente en la calidad de vida de estos pacientes.¹⁷⁸

1.7 CONTROL DE LAS AFTAS

El desconocimiento de la etiología precisa de la estomatitis aftosa recidivante condiciona la falta de medidas eficaces para su prevención. Diversos autores han sugerido técnicas destinadas a la eliminación de los factores de riesgo basados en cambios dietéticos o tratamiento con vitaminas con los cuales no siempre se han conseguido los resultados deseados.^{121, 179} Se ha sugerido la utilización de dentífricos sin lauril sulfato de sodio, que es usado como detergente, ya que tiene efectos descamativos sobre la mucosa.^{110, 180}

El tratamiento es de carácter sintomático y muy variado. Previamente al tratamiento se debe averiguar si las aftas forman parte de alguno de los síndromes descritos anteriormente o de alguna enfermedad general. Asimismo, deben ser estudiados cada uno de los factores predisponentes propuestos para intentar ser evitados o tratados, como déficits de vitaminas, alteraciones hematológicas, estrés, consumo de medicamentos presencia de traumas.^{36, 181} El tratamiento de la estomatitis aftosa recidivante debe dirigirse a evitar los desencadenantes traumáticos locales, disminuir el dolor local y la duración de la enfermedad suprimiendo la respuesta inmune local, restablecer las funciones orales normales, aumentar los períodos libres de aftas y prevenir la infección secundaria.^{10, 57}

La aplicación de corticoides, en el momento que comienza el brote y los enjuagues con clorhexidina que no usen alcohol como base, son dos de las medidas más usadas por su eficacia al disminuir la sintomatología clínica y seguridad demostradas en estudios clínicos controlados. A pesar de ello, no tienen ningún efecto en la frecuencia de los brotes.¹⁰ La FDA (Food and Drug Administration) recomienda el empleo de pastas de triamcinolona al 1% para el alivio de los síntomas de las enfermedades inflamatorias de la cavidad oral.³⁶ En una revisión sistemática reciente se observa que el empleo de corticoides tópicos disminuye el tiempo de cicatrización de las aftas y una mejoría del dolor en el grupo de corticoide cuando se compara con el placebo, pero no existen suficientes estudios clínicos de calidad para poder extrapolar los datos de los estudios a la población general.¹⁸² Los sujetos que se enjuagaban con clorhexidina al 20% o con triclosan al 15%, dos o tres veces al día respectivamente, durante seis semanas referían una media mayor de días sin aftas o menor número de aftas nuevas que los que se enjuagaban con el placebo.^{183, 184} Las pastas de amlexanol, un antiinflamatorio tópico, han demostrado su eficacia en la disminución del tiempo de curación, pero no ha demostrado ser superior al compararlo con los corticoides.¹⁸⁵ Se ha sugerido el tratamiento con levamisol para prevenir los brotes, aunque no es una medida muy extendida debido a sus efectos secundarios.¹⁸⁶

Se han propuesto diversas alternativas a los tratamientos anteriores. Por ejemplo, Alidaee y colaboradores recomiendan una aplicación de nitrato de plata por su eficacia en la reducción del dolor de forma rápida y sin observar efectos secundarios, aunque no apreciaron ningún cambio en el tiempo de curación de las lesiones.¹⁸⁷ La necesidad de receta médica y los efectos secundarios de los corticoides tópicos son los motivos de la recomendación del uso de bioadhesivos como el cianoacrilato en el tratamiento de las aftas, demostrando la reducción instantánea del dolor.¹⁸⁸ El uso del láser

de CO₂ también se ha propuesto como alternativa terapéutica, al suponerse que reduce el dolor y evita la recidiva de la lesión aftosa en la misma localización.¹⁸⁹ La aplicación tópica de ácido hialurónico disminuye el dolor causado por las aftas al compararlo con un placebo.¹⁹⁰

Así, se puede afirmar que el mejor tratamiento será aquel que controle las úlceras durante el mayor período de tiempo con el menor número de efectos secundarios. Se recomienda individualizar los tratamientos de la estomatitis aftosa en función de la duración, frecuencia e intensidad del dolor, de la historia médica del paciente y su capacidad de tolerar los tratamientos.¹⁰

2. PLANTEAMIENTO

Este estudio forma parte de una línea de investigación cuyo objetivo es la identificación de los factores de riesgo de las denominadas enfermedades banales. Con este nombre definimos a *aquellas enfermedades caracterizadas por ser de escasa gravedad y autolimitadas pero también por tener una elevada frecuencia y una importante repercusión económica y sobre la calidad de vida*. La estomatitis aftosa, como el catarro o las cefaleas, la rinitis alérgica y la dismenorrea pertenece claramente a este grupo de enfermedades. Así pues, en el presente estudio, uno de los que conforman esta línea de investigación, nos ocuparemos de la identificación de los factores de riesgo de la estomatitis aftosa.

Las aftas son más frecuentes en adolescentes y niños. Este hecho, así como la escolarización obligatoria hasta los 16 años permite un fácil acceso a un gran número de casos y la obtención de un poder estadístico alto, y, por ende, de unos resultados más fiables.

Los múltiples estudios descritos en la literatura no han conseguido aclarar la etiología de las aftas. Se han propuesto diversos factores de riesgo que podrían predisponer al desarrollo de un brote de aftas, pero los resultados de los estudios son a veces contradictorios. Este extremo es, a menudo, debido a limitaciones metodológicas en el diseño.

Cualquier método de diagnóstico es una medida imperfecta de la realidad, más aún si cabe cuando este diagnóstico se basa en cuestionarios. Numerosos estudios adolecen del hecho de que los métodos utilizados para el diagnóstico no han sido validados. En este trabajo, quisimos enfatizar este aspecto y le dimos gran importancia al estudio de validación. Esto permite una aproximación más rigurosa a los resultados obtenidos.

3. OBJETIVOS

1. Determinar la incidencia de las aftas en nuestra población.
2. Averiguar si existe relación entre las aftas y el consumo de bebidas alcohólicas entre los adolescentes.
3. Determinar qué micronutrientes de la dieta habitual aumentan el riesgo de aftas.
4. Determinar qué macronutrientes de la dieta habitual aumentan el riesgo de aftas.
5. Comprobar el efecto de un consumo de cafeína alto sobre el riesgo de aftas.
6. A la vista de los resultados obtenidos proponer medidas preventivas.

4. SUJETOS Y MÉTODO

4.1. SUJETOS

Población diana

El estudio se dirige a una población compuesta por todos los adolescentes con edades comprendidas entre los 13 y los 17 años, es decir, aquellos que estudian desde el 2º curso de la Enseñanza Secundaria Obligatoria hasta el primer curso del Bachillerato en Institutos de Educación Secundaria. La muestra utilizada para este estudio se obtuvo a partir de la base de datos de institutos de Enseñanza Secundaria Obligatoria (ESO) y de Bachillerato gallegos en el año 2005 facilitada por la Consellería de Educación de la Xunta de Galicia. La selección de la muestra se llevó a cabo de forma proporcional a la población diana y al peso específico de cada centro de enseñanza en la muestra.

Ámbito geográfico

Se han seleccionado 60 institutos de Galicia, tanto de ámbito rural como urbano de las provincias de A Coruña, Ourense y Pontevedra, rehusando a participar únicamente siete institutos alegando exceso de trabajo, 3 institutos abandonaron el estudio durante el periodo de seguimiento. Se excluyó la provincia de Lugo por falta de personal investigador.

Duración

La duración del seguimiento fue de un año. Según el momento de inicio del seguimiento de los adolescentes, el seguimiento coincide con uno o dos cursos lectivos: 2005/2006 y 2006/2007. Por esta razón, en este estudio no incluimos a los estudiantes de 2º de Bachiller, ya que solo permanecen en el Instituto durante un año académico.

4.2. MÉTODO

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo autocumplimentado. Está formado por un total de cinco cuestionarios, en los que se recogen los síntomas de la enfermedad y las cuestiones acerca de los factores de riesgo a estudiar. Así, se incluye una serie de variables, puntuadas según un determinado rango, relacionadas con la calidad del sueño, estado de ánimo, estrés psicológico, salud, ejercicio físico, dieta y consumo de alcohol y tabaco. En este trabajo presentaremos los resultados del análisis del efecto sobre la incidencia de las aftas de los distintos componentes de la dieta, incluyendo el consumo de sustancias como alcohol y caféina.

Los estudiantes participan de forma voluntaria y anónima y para ello los distintos cuestionarios están codificados mediante una secuencia de 12 dígitos compuesta por el código del colegio (2 dígitos), sexo del adolescente (1 dígito), su fecha de nacimiento en el formato día/mes/año (6 dígitos) seguido de tres números que corresponden a los tres últimos de su teléfono móvil o de su domicilio. De esta forma se garantiza el anonimato y se minimiza el número de duplicados, los cuales fueron desechados. Este código consta en todos los cuestionarios y sirve de enlace entre ellos.

Los cuestionarios fueron cumplimentados por los alumnos en presencia de examinadores cualificados enviados por los responsables del estudio, los cuales solucionaron las dudas de los adolescentes y favorecieron así la correcta cumplimentación.

Determinación de la exposición

Con el fin de evaluar las variables de exposición con anterioridad al seguimiento del individuo, al principio del estudio se distribuyó un cuestionario (Anexos I y II) formado por 140 preguntas. La

cumplimentación de este cuestionario inicial representa el momento en el que el individuo ingresa en el estudio. Las preguntas que contiene se engloban en 6 apartados: calidad de sueño en el último mes, estado de ánimo en el último mes, estado de salud, grado de actividad física, consumo de tabaco y bebidas alcohólicas y consumo de alimentos y bebidas. La mayoría de estas preguntas fueron de respuesta cerrada opcional al responder a uno de los valores de una escala indicada para cada caso. Incluimos también en este cuestionario datos sobre sexo, edad, estatura y peso, siendo las 3 últimas de respuesta abierta numérica.

En el presente trabajo estudiamos las siguientes variables de exposición: datos constitucionales, consumo de bebidas alcohólicas e ingesta de alimentos.

DATOS CONSTITUCIONALES

Corresponden a las siguientes variables: sexo, edad, estatura y peso del individuo.

El índice de masa corporal (IMC) se obtiene a partir de la estatura y peso de cada sujeto y en los adultos se categoriza al individuo aplicando los puntos de corte del IMC propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹⁹¹ Sin embargo, en los individuos de entre 2 y 20 años de edad, los puntos de corte del IMC varían según su edad y sexo, y así, para cada sexo existen unas curvas para cada percentil de distribución del IMC según la edad.¹⁹² Se considera que el sujeto tiene un peso normal cuando para su sexo y edad su IMC está situado en un percentil comprendido entre el 5 y el 84. Su peso es inferior al normal cuando el IMC está situado por debajo del percentil 5. El sujeto está en riesgo de obesidad si el IMC está situado entre el percentil 85 y el 94, y se considera obeso si está en el percentil 95 o superior.

CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

Se utilizaron preguntas abiertas para medir el consumo de cerveza, vino y licores como se muestra en el cuestionario adjunto (Figura 6). La cantidad de alcohol semanal ingerida se calculó multiplicando el número de bebidas, el volumen, el grado alcohólico de bebidas y la densidad del alcohol que es 0,8 g/cc.¹⁹³

Bebidas alcohólicas		
vino tinto (o calimocho)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	copas o vasos a la semana
cerveza con alcohol	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	botellas, latas o jarras a la semana
licores o mezclas (tequila, pitufos...)	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	copas o vasos a la semana

Figura 6. Consumo de bebidas alcohólicas

INGESTA DE ALIMENTOS

El apartado final del cuestionario de exposición fue el correspondiente a la frecuencia de alimentos consumidos (*food frequency questionnaire*, FFQ), mediante el cual se determinó la ingesta de ciertos nutrientes que pudieran jugar un papel como factores de riesgo o de prevención de las aftas.

Este cuestionario consistió en siete grupos de alimentos, formando un total de 46 preguntas sobre la frecuencia en que se consume el alimento, que va desde “nunca o casi nunca” hasta “más de 4 veces al día”. Los alimentos incluidos en este cuestionario cumplen los siguientes requisitos: consumo frecuente en la población de estudio, alto contenido en el micronutriente objeto del análisis y consumo variable de persona a persona dentro de la población de estudio (Figura 7).

El cálculo de la ingesta diaria de cada nutriente se realizó multiplicando el número de veces al día que consume el alimento por el peso de la ración del alimento, la porción comestible del alimento y el peso del nutriente en 100 gramos de alimento.

DIETA (media del último año)								
Bebidas sin alcohol	nunca ó <1mes	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1día	2-3día	>3día
refrescos de cola con cafeína (botellín o lata)	0	0	0	0	0	0	0	0
refrescos sin cafeína con o sin cola (botellín o lata)	0	0	0	0	0	0	0	0
café con o sin leche soluble o de cafetera (una taza)	0	0	0	0	0	0	0	0
café descafeinado (una taza)	0	0	0	0	0	0	0	0
té (una taza)	0	0	0	0	0	0	0	0
Lácteos y Chocolates	nunca ó <1mes	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1día	2-3día	>3día
leche (un vaso)	0	0	0	0	0	0	0	0
yogur (una unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
mantequilla, margarina (una porción)	0	0	0	0	0	0	0	0
queso blanco o fresco (porción)	0	0	0	0	0	0	0	0
queso azul (roquefort, cabrales...) (porción)	0	0	0	0	0	0	0	0
otros quesos (porción)	0	0	0	0	0	0	0	0
chocolate sin leche (1 unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
chocolate blanco o con leche (3 ó 4 cuadraditos ó 1 barrita)	0	0	0	0	0	0	0	0
Pescados	nunca ó <1mes	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1día	2-3día	>3día
atún o bonito en aceite (una ración o unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
bacalao (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
salmón (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
sardinas (2 ó 3 unidades)	0	0	0	0	0	0	0	0
otros pescados (2 ó 3 unidades)	0	0	0	0	0	0	0	0
mejillones (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
pulpo (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
gambas, langostinos, y otros crustáceos (1 ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
Carnes	nunca ó <1mes	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1día	2-3día	>3día
carne de cerdo (1 ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
carne de pollo (1 ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
jamón serrano, York o lomo (1 ó 2 rebanadas)	0	0	0	0	0	0	0	0
embutido (2 ó 3 rebanadas)	0	0	0	0	0	0	0	0
Cereales, harinas, ...	nunca ó <1mes	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1día	2-3día	>3día
pan blanco (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
pan de molde (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
Donettes o Donuts (1 unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
croissants (1 unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
pizza (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
cereales de desayuno (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
Frutas y vegetales	nunca ó <1mes	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1día	2-3día	>3día
aceitunas verdes (3 ó 4 unidades)	0	0	0	0	0	0	0	0
zanahoria (1 unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
espárragos (1 unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
espinacas, grelos (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
puerros (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
aguacate (1 porción)	0	0	0	0	0	0	0	0
Otros	nunca ó <1mes	1-3mes	1sem.	2-4sem.	5-6sem.	1día	2-3día	>3día
champiñones, setas (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
frutos secos (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
mayonesa industrial (1 ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
huevos (1 unidad)	0	0	0	0	0	0	0	0
salsa de tomate casera (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0
jalea real (ración)	0	0	0	0	0	0	0	0

Figura 7. Cuestionario de consumo de alimentos

Además del cálculo para cada nutriente, se realizó el cálculo de la ingesta calórica total, ya que el cuestionario abarca la práctica totalidad de la dieta. Como es práctica habitual, esta variable se

utilizó como variable de ajuste en los análisis multivariantes donde la variable predictora principal era un nutriente.¹⁹⁴

Los nutrientes estudiados fueron los siguientes:

- **Vitaminas:** A, B₁, B₂, B₆, B₉ (ácido fólico), B₁₂ y β -caroteno.
- **Minerales:** Hierro, Cinc, Fósforo y Calcio.
- **Macronutrientes:** Proteínas, Glúcidos y Grasas (diferenciándolas en saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas).
- **Otros elementos de la dieta** que no se consideran nutrientes como tales, sino que acompañan a estos en los alimentos: cafeína, tiramina, histamina, nitratos y nitritos.

Definición de caso

Ya se ha mencionado que los brotes no se presentan con la misma apariencia clínica y pueden ser desencadenados por los diferentes factores ya comentados y que durante los intervalos entre los brotes los pacientes no presentan ningún síntoma de la enfermedad. Por ello, proponemos el estudio de cada brote o episodio de forma individual, sin considerarlos como parte de una enfermedad crónica como lo hicieron algunos autores, sino como una enfermedad aguda, con episodios independientes.

Así, la determinación de la enfermedad se realizó mediante unos cuestionarios que se distribuyeron entre los individuos cada 12 semanas aproximadamente, evitando coincidir con fechas de vacaciones o exámenes. Estos cuestionarios incluyen preguntas sobre los síntomas, de modo que definimos como caso incidente de aftas a aquel individuo que responde afirmativamente a la pregunta de si ha padecido aftas (pequeñas heridas dolorosas de color blanco) y que no las relacionen con ninguna causa de tipo traumático (Figura 8).^{10, 195} De esta forma se eliminan del grupo de casos a los posibles casos de úlceras traumáticas, quedándonos únicamente con

los de afta mayor, menor y herpetiformes. Cuando se detecta un caso incidente, el momento del estudio en que ocurre es el que consideraremos como tiempo en riesgo del individuo para el cálculo de la razón de incidencia para cada factor de riesgo en particular.

Fecha de nacimiento ■■■■■■	Últimas cifras móvil ■■■	Hombre ■	Mujer ■
		Valores	
Cuestiones sobre aftas		Sí	No
Has tenido aftas(pequeñas heridas dolorosas de color blanco)		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Las relaciones con que te rompieras un diente o te mordieras la mejilla		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Las relaciones con que te rozara el aparato de ortodoncia o el piercing		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 8. Cuestionario de seguimiento de síntomas

Trabajo de campo

La recogida de datos se realiza en los centros educativos por cuatro investigadores previamente formados para realizar la encuesta. El número de participantes variaba según el instituto. Cada investigador recogió datos de unos 2.700 alumnos, por lo que al final del seguimiento hizo alrededor de 13.000 cuestionarios (1 cuestionario de exposición y 4 de síntomas por cada individuo). Cada investigador fue responsable de ponerse en contacto con la directiva de los centros, previamente seleccionados para formar parte del estudio, informarles de los objetivos del estudio, su desarrollo y solicitar su colaboración. Estos investigadores fueron los encargados de elaborar los calendarios de visitas y organizar la cumplimentación de los cuestionarios por parte de los alumnos.

Análisis de los datos

Terminada la recogida de datos se procedió al escaneado para la lectura óptica de los cuestionarios mediante el programa informático *Remark Office v. 3.0*, que transforma las marcas realizadas por los individuos en las diferentes respuestas opcionales de los

cuestionarios en dígitos de una base de datos. Después de su grabación, los datos se depuraron y se prepararon para su análisis.

Los paquetes estadísticos *Statistical Package for Social Sciences v. 15.0* (SPSS) y *Stata v. 10.0* para el análisis de los datos. Calculamos la tasa de incidencia de los episodios de aftas, ya que se disponía del tiempo en riesgo de cada individuo. Para los casos se calculó el tiempo en riesgo, considerando la suma del tiempo de cada período (por envío) y para el último período se asignó la mitad del tiempo transcurrido desde la última respuesta negativa del sujeto. Los tiempos en riesgo de los individuos que no sufrieron aftas durante el estudio son el correspondiente al período total del estudio en el caso de que esos individuos lo hayan finalizado, o el período desde el inicio hasta el abandono del estudio, si este se produce.

Después de examinar las distribuciones de los diferentes nutrientes y de los demás componentes de la dieta, en aquella que no siguieron una distribución normal se procedió a realizar una conversión logarítmica para aproximar esas distribuciones a la normalidad. Posteriormente, se procedió a dividir la distribución en cuartiles o quintiles de distribución según fuese la amplitud del intervalo. En aquellas variables para las cuales la conversión logarítmica practicada fue incapaz de aproximar a la normalidad la distribución se dividió la distribución en categorías con un número total de sujetos análogo. Con este diseño se calculó el riesgo relativo de padecer un episodio de aftas relacionado con el consumo habitual de factores dietéticos. Así pues, se midió la asociación entre variables mediante la Razón de Tasas de Incidencia (*Incidente Rate Ratio, IRR*) y su intervalo de confianza al 95%.

El modelo de análisis multivariante que sirvió para introducir factores de confusión y de modificación de efecto fue la regresión de Poisson, obteniéndose así la IRR y su intervalo de confianza al 95% para cada categoría, cuartil o quintil (según la distribución de la variable) con respecto a la primera categoría, cuartil o quintil. Tras

un análisis univariante de todos los factores de exposición, fueron seleccionados aquellos que parecían tener efecto sobre la enfermedad.

La segunda etapa del análisis consistió en el análisis multivariante de los factores de dieta (macro y micronutrientes), añadiendo al modelo final aquellas variables que cambiaban la estimación puntual del factor dietético en más de 10% (método del cambio en la estimación, *change-in-estimate method*).¹⁹⁶ Los factores que fueron introducidos en el ajuste constan al pie de cada tabla de efectos de los distintos factores de riesgo dietéticos.

Por su relevancia biológica los factores sexo e ingesta energética total fueron introducidos en el modelo independientemente de su efecto.

4.3. ESTUDIO DE VALIDACIÓN

Tanto la medición de la enfermedad como la de la exposición están obligatoriamente sujetas a cierta magnitud de error. Por ello, con el objetivo de medir la adecuación de nuestros instrumentos (cuestionarios) procedimos a la realización de un estudio de validación.

El estudio de validación de los cuestionarios de medición de la enfermedad se realizó con la colaboración de odontólogos y médicos estomatólogos que desarrollan su actividad laboral en el ámbito privado o público. La información que les fue remitida para efectuar el diagnóstico diferencial de las aftas fue acompañada de una biblioteca de imágenes de las principales enfermedades bucales que pueden causar lesiones de aspecto parecido y que deben ser diferenciadas de las lesiones aftosas (Anexos III, IV, V y VI).

El objetivo de esta parte del estudio de validación fue comparar la exactitud del autodiagnóstico con el diagnóstico realizado por

profesionales, considerado como estándar de oro. Se seleccionó a un grupo de 125 pacientes que acudían a clínicas de odontología y que presentaban lesiones en la mucosa oral que no eran el motivo de su consulta. Cuando el facultativo que los atendía detectaba estas lesiones durante la exploración, les pedía que cumplimentaran el cuestionario que sirvió para la detección de la enfermedad en el estudio principal

Posteriormente, el odontólogo anotaba el diagnóstico clínico de la lesión, que constituía el estándar de oro del diagnóstico, que se comparaba posteriormente con el diagnóstico basado en las respuestas del paciente (Figura 9). De esta forma pudimos obtener los valores de la sensibilidad y de la especificidad de la medida basada en la autodiagnosís del paciente.

participante		sexo		Opinión del paciente		Confirmación del profesional	
adolescente	adulto	hombre	mujer	sí	no		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
¿Tiene usted aftas? (pequeñas heridas dolorosas de color blanco)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Afta	<input type="checkbox"/>
						Úlcera traumática	<input type="checkbox"/>
¿Las relaciona con algún roce con la prótesis, aparato de ortodoncia, diente o mordisco?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Herpes	<input type="checkbox"/>
						Otra	<input type="checkbox"/>

Figura 9. Cuestionario de validación

5. RESULTADOS

5.1. ESTUDIO DE VALIDACIÓN

En el estudio de validación participaron de forma voluntaria 9 odontólogos de atención primaria en centros de salud y clínicas privadas generales y exclusivas de ortodoncia. Se seleccionaron 125 pacientes que acudieron por motivos diferentes a las lesiones en la mucosa oral a consultas ambulatorias de odontología. El 15,7% eran adolescentes y el 61,5% mujeres. Se identificaron 74 casos de lesiones aftosas (59,2%) con el método de diagnóstico del especialista (estándar de oro). En cambio, el autodiagnóstico por el paciente ofreció un resultado de 58 casos. Las úlceras traumáticas (34,4%) fueron, junto con las aftas, las principales lesiones ulcerosas presentes en el momento de la exploración odontológica. La comparación entre el diagnóstico del especialista y el autodiagnóstico del paciente se muestra en la tabla 1

Tabla 1. Tabla de contingencia entre el estándar de oro del diagnóstico de aftas y el autodiagnóstico del individuo

Autodiagnóstico del paciente	Diagnóstico por el odontólogo	
	afta	otra lesión
	afta	48 10
	otra lesión	26 40

Con la distribución mostrada en la tabla 1 se obtienen unos valores de sensibilidad=0,65 y especificidad=0,80 para el diagnóstico de aftas basados en la autovaloración del paciente.

5.2. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

El proceso de selección de la muestra se describe en la figura 10, así como el seguimiento de los adolescentes una vez incorporados al estudio.

Es de señalar que desde que los adolescentes contestan al primer cuestionario de síntomas de aftas, se produce una pérdida de seguimiento variable para cada envío del cuestionario de síntomas entre el 4% y el 10% de la muestra. Sin embargo, esta pérdida no influye en la misma cuantía en el seguimiento real de la cohorte pues, dada la alta incidencia de la aparición de los episodios de lesiones aftosas, muchos de los individuos que abandonan el estudio ya habían sido considerados como caso incidente de aftas y por ello su abandono del estudio no va a afectar a su seguimiento, pues ya se habían excluido del estudio al ser considerados casos incidentes. De esta forma, la magnitud del rendimiento del seguimiento de cada cohorte viene dada en realidad por el porcentaje obtenido del número de personas-año sobre la cifra esperada según la participación inicial en el estudio que, como se observa en la figura 10 ha resultado ser del 85%.

En la tabla 2 observamos la distribución de la población según el sexo, la edad y el nivel de peso de los adolescentes.

La población estudiada está formada por un total de 11.488 individuos, de los que el 47% son varones, con edades comprendidas entre los 13 y los 17 años. El 84% de la población presentan un índice de masa corporal (IMC) dentro de los parámetros recomendados por la OMS.

El 52% de nuestra población reside en la provincia de A Coruña, el 48% en poblaciones costeras y el 69% viven en ámbito urbano (Tabla 3).

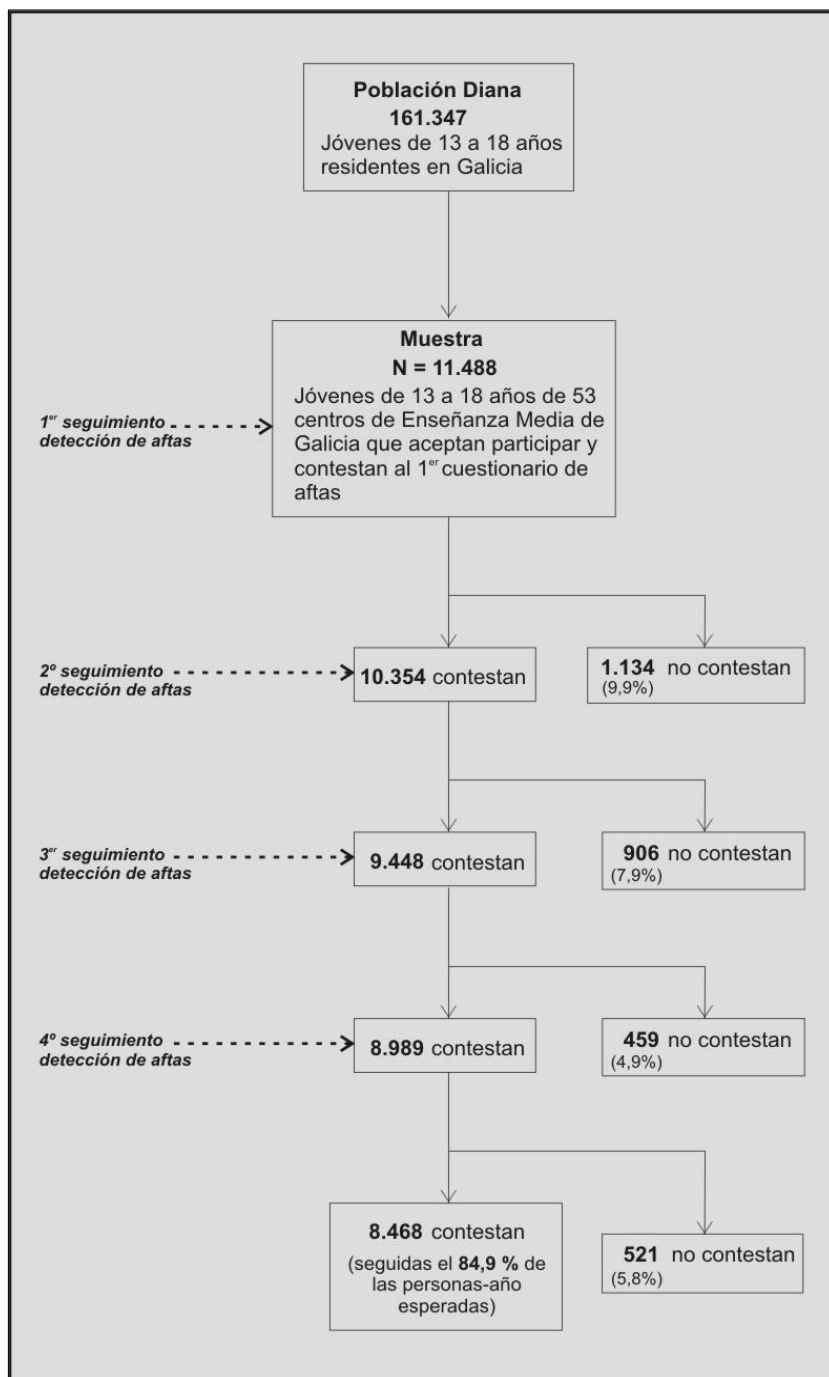


Figura 10. Seguimiento de la población estudiada

Tabla 2. Variables constitucionales de la población estudiada

FACTORES CONSTITUCIONALES		N	%
Sexo	hombres	5.319	46,3
	mujeres	5.951	51,8
	n.d.	218	1,9
Edad	13 años	310	2,7
	14 años	1.264	11,0
	15 años	2.217	19,3
	16 años	2.596	22,6
	17 años	2.654	23,1
	18 años	2.252	19,6
	n.d.	195	1,7
Peso	normopeso	9.707	84,5
	sobrepeso	1.034	9,0
	obesidad	287	2,5
	infrapeso	460	4,0

Tabla 3. Distribución geográfica de la población estudiada

		N	%
Provincias	A Coruña	6.017	52,4
	Ourense	3.316	28,9
	Pontevedra	2.155	18,8
Localización	costa	5.931	51,6
	interior	5.557	48,4
Ámbito	rural	3.560	31,0
	urbano	7.928	69,0

5.3. DESCRIPCIÓN DE LA INGESTA DE NUTRIENTES

En las figuras 11, 12 y 13 se recogen las distribuciones de algunos de los diversos micronutrientes analizados. Se observa que en todos los casos se obtiene una distribución asimétrica, por lo que hubo que proceder a realizar una conversión logarítmica de la distribución para aproximarlas a la normalidad.

Al comparar la ingesta de los micronutrientes analizados en nuestro estudio con la ingesta diaria recomendada (IDR) observamos que la mayoría de los adolescentes de nuestro estudio ingieren hierro, cinc, vitamina A, vitamina E, y ácido fólico en menor cantidad de la recomendada, mientras que la ingesta de vitaminas B₁₂ y B₁ superan ampliamente los valores recomendados resumidos en el anexo VII.¹⁹⁷

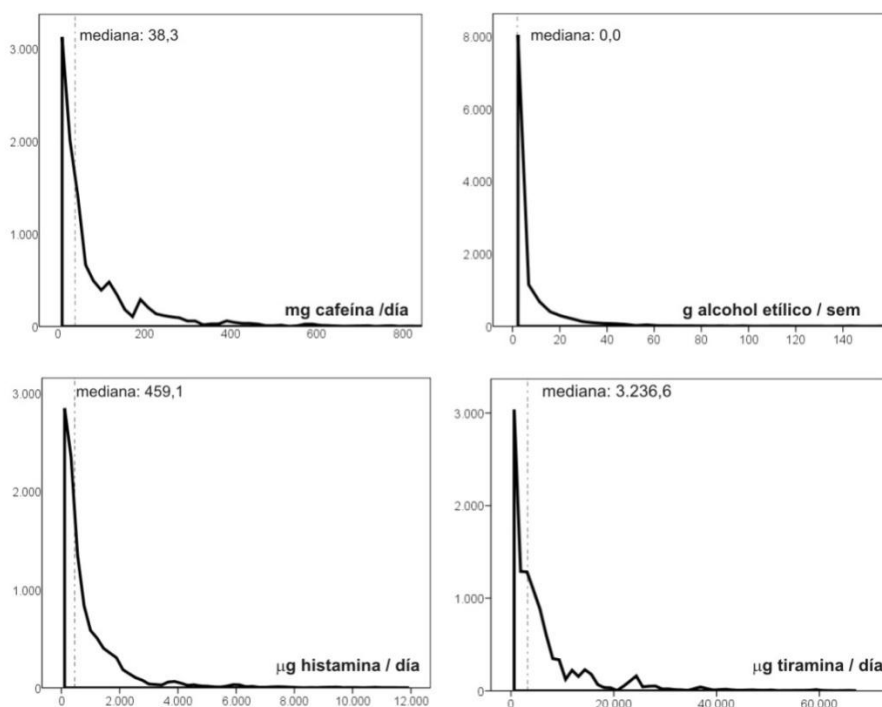


Figura 11. Distribuciones de las ingestas de cafeína, alcohol y de las bases nitrogenadas estudiadas

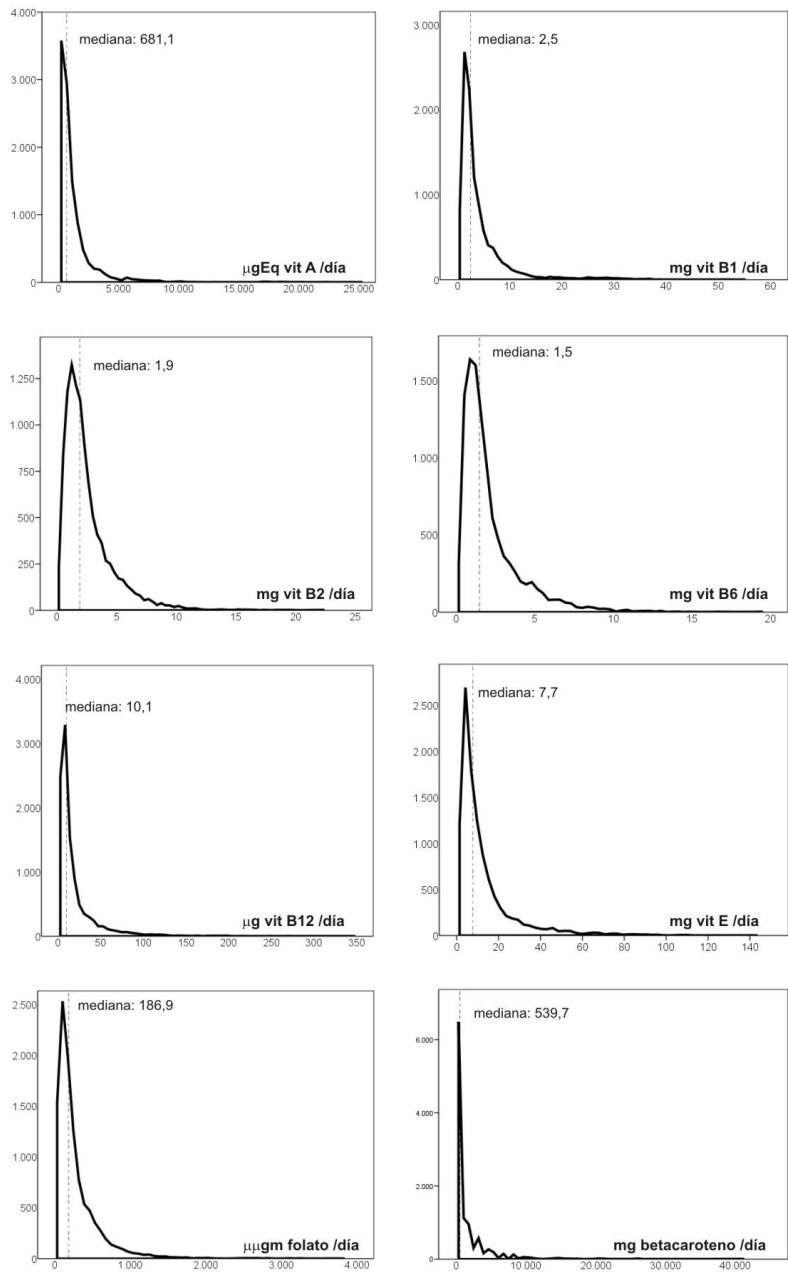


Figura 12. Distribuciones de las ingestas de las vitaminas estudiadas

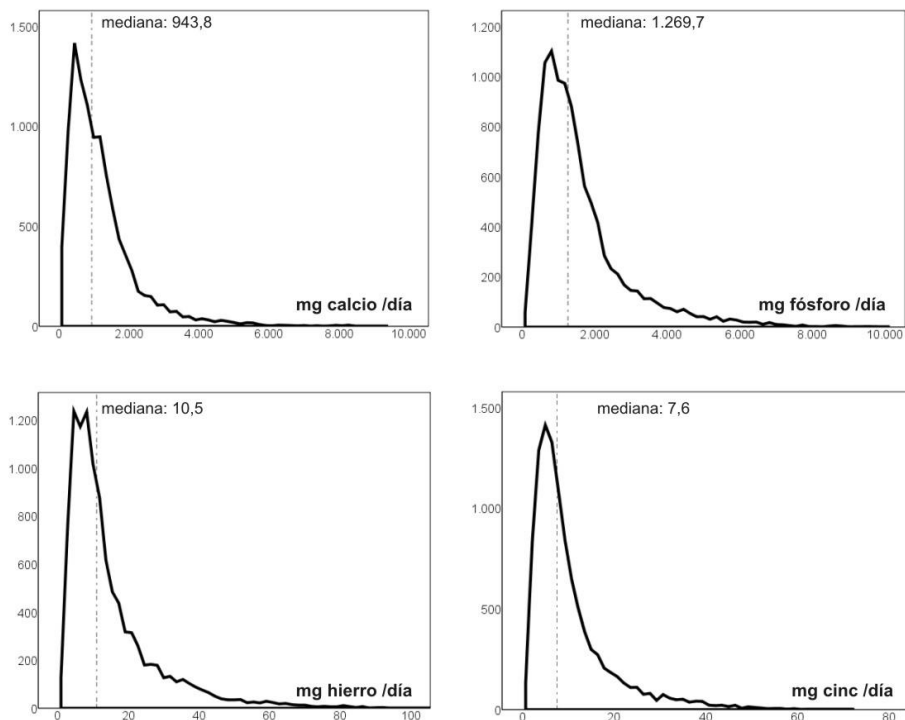


Figura 13. Distribuciones de la ingesta de los minerales estudiados

5.4. INCIDENCIA DE AFTAS

El 28,7% de los adolescentes sufrieron al menos un episodio de aftas durante el estudio, siendo la incidencia del primer episodio de aftas en nuestra población de 0,50 años⁻¹. El 9,0% de la muestra sufrió más de 1 episodio de aftas, y la incidencia de más de un episodio en el período de estudio fue de 0,19 años⁻¹ (Tabla 4).

Tabla 4. Incidencia de aftas en la población según el número de casos

Incidencia de aftas	N	%	personas-año	I (años ⁻¹)
1 ^{er} episodio	3.300	28,7	6.620	0,50
Más de un episodio	1.037	9,0	5.515	0,19

5.5. EFECTO DE LAS VARIABLES CONSTITUCIONALES

El riesgo de sufrir aftas es mayor entre las chicas, elevándose a un 30% más que en los chicos entre las que sufren más de un episodio en el período de seguimiento, como se observa en la tabla 5.

Sin embargo, no se ha observado efecto de la edad ni del índice de masa corporal sobre el riesgo de padecer lesiones aftosas, ni al considerar la incidencia del primer episodio ni considerando los casos de más de un episodio.

Tabla 5. Riesgo de aftas en relación al sexo, edad e índice de masa corporal

FACTORES CONSTITUCIONALES		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR	IC 95%	IRR	IC 95%
Sexo	hombre	ref.	-	ref.	-
	mujer	1,20	1,11-1,29	1,29	1,14-1,47
Edad	<15	ref.	-	ref.	-
	15	1,03	0,91-1,15	1,04	0,85-1,27
	>15	1,05	0,95-1,16	0,97	0,82-1,16
Peso	normopeso	ref.	-	ref.	-
	sobrepeso	1,01	0,91-1,11	1,03	0,87-1,22
	obesidad	0,83	0,64-1,09	1,01	0,66-1,55
	bajo peso	0,88	0,73-1,05	0,72	0,51-1,02

5.6. EFECTO DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Según se observa en la tabla 6, el lugar de residencia de los adolescentes no influye en el riesgo de padecer lesiones aftosas, ya sea considerando la residencia próxima a la costa o el hecho de vivir o no en zonas urbanas.

Tabla 6. Efecto de los factores sociodemográficos en el riesgo de aftas

FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR*	IC 95%	IRR*	IC95%
Localización	interior	ref.	-	ref.	-
	costa	1,06	0,99-1,14	1,03	0,91-1,17
Ámbito	urbano	ref.	-	ref.	-
	rural	0,94	0,87-1,01	0,97	0,85-1,11

(*) Ajustado por edad y sexo

5.7. CONSUMO CALÓRICO

Una cantidad alta de kilocalorías ingeridas aumenta el riesgo de aftas como se observa en la tabla 7. El riesgo aumenta hasta en un 22%. La constatación de este hecho hace que en los modelos de regresión para la ingesta de cada componente de la dieta debamos introducir esta variable además de las variables constitucionales.¹⁹⁴

Tabla 7. Efecto de la ingesta calórica en el riesgo de padecer aftas

CONSUMO CALÓRICO	Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
	IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%
1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
2 ^o quintil	1,11	0,99-1,24	1,06	0,86-1,29
3 ^{er} quintil	1,10	1,04-1,23	1,06	0,87-1,30
4 ^o quintil	1,20	1,07-1,34	1,15	0,94-1,40
5 ^o quintil	1,22	1,08-1,37	1,08	0,88-1,33

(*) Ajustado por edad y sexo

5.8. INGESTA DE MICRONUTRIENTES

El efecto de la ingesta de vitaminas se refleja en las tablas 8 y 9. La ingesta de **vitamina B₂** en la dieta presenta una relación negativa con el riesgo de aftas a partir del tercer quintil de la distribución,

observándose una disminución del 20% en el último quintil al considerar sólo un episodio de aftas durante el seguimiento (IRR=0,80; IC 95%: 0,66-0,96) y del 33% al considerar los casos con más de un episodio de aftas (IRR=0,67; IC 95%: 0,48-0,93).

Tabla 8. Efecto de las vitaminas B₁, B₂, B₆ y B₁₂ de la dieta en el riesgo de aftas

VITAMINAS		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%
Vitamina B ₁	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,01	0,90-1,14	0,99	0,80-1,23
	3 ^{er} quintil	0,97	0,85-1,11	1,07	0,85-1,35
	4 ^o quintil	0,98	0,85-1,13	1,01	0,78-1,30
	5 ^o quintil	1,07	0,92-1,26	1,08	0,81-1,43
Vitamina B ₂	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,03	0,90-1,17	1,13	0,91-1,40
	3 ^{er} quintil	0,94	0,82-1,09	0,92	0,71-1,19
	4 ^o quintil	0,89	0,76-1,05	0,83	0,62-1,11
	5 ^o quintil	0,80	0,66-0,96	0,67	0,48-0,93
Vitamina B ₆	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	0,89	0,78-1,01	0,87	0,70-1,07
	3 ^{er} quintil	0,86	0,75-0,99	0,77	0,61-0,97
	4 ^o quintil	0,84	0,72-0,97	0,68	0,53-0,89
	5 ^o quintil	0,79	0,67-0,94	0,64	0,47-0,86
Vitamina. B ₁₂	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	0,94	0,84-1,06	0,98	0,80-1,20
	3 ^{er} quintil	0,91	0,81-1,03	0,92	0,74-1,14
	4 ^o quintil	0,92	0,81-1,05	0,69	0,69-1,10
	5 ^o quintil	0,95	0,82-1,10	0,63	0,63-1,07

(*) Ajustado por edad, sexo y consumo calórico

Igualmente, de manera clara, el consumo de **vitamina B₆** ejerce un papel protector para el desarrollo de aftas según los resultados reflejados en la tabla 8 en los que observamos una disminución

progresiva del riesgo, alcanzando una reducción en torno al 20% y siendo significativos todos los resultados a excepción del segundo quintil. Datos similares se obtuvieron entre los adolescentes con más de un episodio durante el período de seguimiento, en los que el efecto protector es mayor, alcanzando una reducción del 36% en el último quintil (IRR=0,64; IC 95%: 0,47-0,86).

Tabla 9. Efecto de las vitaminas A, E, ácido fólico y β -caroteno de la dieta en el riesgo de aftas

VITAMINAS		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%
Ácido fólico	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,00	0,89-1,13	1,10	0,89-1,35
	3 ^{er} quintil	0,97	0,85-1,11	0,88	0,70-1,12
	4 ^o quintil	0,99	0,86-1,14	0,98	0,76-1,26
	5 ^o quintil	0,84	0,71-0,99	0,76	0,57-1,01
Vitamina A	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	0,93	0,82-1,04	1,02	0,83-1,26
	3 ^{er} quintil	0,94	0,83-1,07	1,02	0,82-1,27
	4 ^o quintil	0,95	0,84-1,08	1,02	0,81-1,28
	5 ^o quintil	0,87	0,75-1,00	0,84	0,65-1,09
Vitamina E	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,04	0,92-1,16	0,97	0,79-1,20
	3 ^{er} quintil	1,03	0,90-1,16	0,98	0,78-1,22
	4 ^o quintil	1,01	0,88-1,16	0,89	0,70-1,13
	5 ^o quintil	0,92	0,79-1,08	0,88	0,66-1,16
β-caroteno	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	0,97	0,87-1,09	0,98	0,80-1,21
	3 ^{er} quintil	0,99	0,89-1,10	1,05	0,87-1,27
	4 ^o quintil	0,92	0,82-1,02	0,87	0,71-1,06
	5 ^o quintil	0,93	0,83-1,05	0,86	0,70-1,06

(*) Ajustado por edad, sexo y consumo calórico

La **vitamina B₁₂** y el **ácido fólico** también parecen ejercer un ligero efecto protector, si bien sólo son significativos los resultados del último quintil del ácido fólico donde se observa una disminución del riesgo del 16% si se considera el primer episodio (Tablas 8 y 9).

En cuanto al consumo de **vitamina A**, **vitamina B₁**, **vitamina E** y **β-caroteno** los datos mostrados en la tabla 9 indican que no ejercen efecto sobre la incidencia de aftas, ni al considerar la incidencia del primer episodio de aftas ni al considerar más de un episodio durante el período de seguimiento.

Tabla 10. Riesgo de aftas en relación con la ingesta de minerales

MINERALES		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%
Calcio	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	0,92	0,82-1,05	0,92	0,74-1,15
	3 ^{er} quintil	0,89	0,78-1,02	0,94	0,74-1,19
	4 ^o quintil	0,84	0,72-0,97	0,84	0,64-1,10
	5 ^o quintil	0,79	0,67-0,93	0,74	0,55-1,00
Fósforo	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,02	0,90-1,17	1,14	0,91-1,44
	3 ^{er} quintil	0,96	0,82-1,12	1,07	0,81-1,43
	4 ^o quintil	0,86	0,72-1,03	0,93	0,67-1,28
	5 ^o quintil	0,86	0,69-1,06	0,84	0,57-1,23
Hierro	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,11	0,98-1,26	1,07	0,86-1,33
	3 ^{er} quintil	1,05	0,91-1,21	0,96	0,75-1,24
	4 ^o quintil	1,02	0,87-1,20	1,00	0,75-1,33
	5 ^o quintil	0,88	0,73-1,07	0,75	0,54-1,05
Cinc	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,11	0,98-1,26	1,17	0,94-1,47
	3 ^{er} quintil	0,99	0,85-1,15	1,02	0,78-1,34
	4 ^o quintil	0,98	0,82-1,16	1,03	0,76-1,40
	5 ^o quintil	0,87	0,71-1,07	0,85	0,60-1,22

(*)Ajustado por edad, sexo y consumo calórico

El efecto de los **minerales** ingeridos en la dieta en el riesgo de aftas se refleja en la tabla 10.

El único dato con alguna relevancia es el ejercido por el calcio, ya que los adolescentes que ingieren una gran cantidad de **calcio** en su dieta (los pertenecientes al último quintil) tienen aproximadamente un 20% menos de riesgo de padecer aftas (IRR=0,79; IC 95%: 0,67-0,93). Este efecto protector del calcio se observa también en los adolescentes en los que se registró más de un episodio durante el seguimiento pero carece de significación estadística.

Al analizar el efecto de las dietas ricas en **fósforo, hierro y cinc** observamos que no se produce efecto sobre el riesgo de padecer aftas, ni considerando la incidencia del primer episodio ni al considerar los casos de más de un episodio durante el período de seguimiento (Tabla 10).

5.9. INGESTA DE MACRONUTRIENTES

Según los datos mostrados en la tabla 11, la ingesta de los diferentes macronutrientes de la dieta no ejerce ningún papel en el riesgo de aparición de aftas, pues no se obtuvieron efectos relevantes.

Los únicos efectos estadísticamente significativos ocurren en el último quintil del consumo de **carbohidratos** y en el cuarto de **grasas saturadas**, pero son efectos aislados, muy débiles (en torno al 14% de incremento de riesgo) y no se confirman en la situación de los casos de más de un episodio.

Al analizar el efecto del consumo de **proteínas** no se observa ninguna relación con el riesgo de aftas. El consumo de dietas ricas en **grasas** no produce ningún efecto en el riesgo de aftas independientemente de si consideramos el consumo de **grasas monoinsaturadas** o **grasas poliinsaturadas**.

Tabla 11. Efecto de la ingesta de macronutrientes en la incidencia de aftas

MACRONUTRIENTES		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%
Carbohidratos	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	0,98	0,87-1,10	0,98	0,80-1,20
	3 ^{er} quintil	1,04	0,93-1,17	0,99	0,81-1,22
	4 ^o quintil	1,07	0,96-1,20	1,08	0,88-1,32
	5 ^o quintil	1,15	1,03-1,29	1,24	0,96-1,59
Proteínas	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,09	0,98-1,22	1,00	0,82-1,22
	3 ^{er} quintil	1,01	0,90-1,13	0,92	0,75-1,13
	4 ^o quintil	1,10	0,98-1,23	1,05	0,86-1,28
	5 ^o quintil	1,14	1,01-1,28	1,06	0,80-1,39
Grasas totales	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,04	0,92-1,16	0,98	0,80-1,20
	3 ^{er} quintil	1,09	0,98-1,22	1,06	0,86-1,29
	4 ^o quintil	1,12	0,99-1,26	1,09	0,89-1,33
	5 ^o quintil	1,08	0,92-1,26	1,07	0,82-1,41
Grasas saturadas	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,08	0,97-1,21	1,04	0,85-1,26
	3 ^{er} quintil	1,04	0,93-1,17	0,97	0,79-1,19
	4 ^o quintil	1,13	1,01-1,27	1,04	0,85-1,27
	5 ^o quintil	1,07	0,93-1,05	1,03	0,81-1,32
Grasas monoinsaturadas	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,04	0,93-1,17	1,01	0,82-1,23
	3 ^{er} quintil	1,12	0,99-1,25	1,06	0, 87-1,30
	4 ^o quintil	1,07	0,95-1,20	1,01	0,82-1,24
	5 ^o quintil	1,04	0,90-1,21	1,07	0,82-1,39
Grasas poliinsaturadas	1 ^{er} quintil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o quintil	1,13	1,01-1,27	1,17	0,96-1,43
	3 ^{er} quintil	1,11	0,99-1,24	1,09	0,89-1,34
	4 ^o quintil	1,16	1,03-1,30	1,18	0,96-1,45
	5 ^o quintil	1,05	0,90-1,23	1,18	0,90-1,54

(*) Ajustado por edad, sexo y consumo calórico

5.10. OTROS COMPONENTES DE LA DIETA

ALCOHOL

Nuestros resultados muestran que el consumo de **alcohol** constituye un factor de riesgo de aftas en adolescentes. Las categorías mostradas en la tabla 12 para los distintos consumos de alcohol corresponden a los cuartiles de distribución, observándose que se produce un efecto dosis-respuesta hasta alcanzar un incremento de un 39% del riesgo. La situación se reproduce al considerar los casos de más de un episodio en el seguimiento, donde se vuelven a observar incrementos de riesgo similares pero sin efecto dosis-respuesta.

Tabla 12. Riesgo de padecer aftas en relación al consumo de alcohol

BEBIDAS ALCOHÓLICAS		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR*	IC 95%	IRR*	IC 95%
Alcohol (g/semana)	<10	ref.	-	ref.	-
	10 a 38	1,27	1,16-1,39	1,43	1,22-1,68
	39 a 88	1,23	1,11-1,37	1,30	1,08-1,57
	> 88	1,39	1,22-1,58	1,32	1,04-1,68
Vino tinto (vasos/semana)	0	ref.	-	ref.	-
	1 a 5	1,13	1,02-1,26	1,21	1,01-1,44
	> 5	1,27	1,05-1,55	1,25	0,87-1,79
Cerveza (jarras/semana)	0	ref.	-	ref.	-
	1 a 5	1,10	0,99-1,21	1,14	0,96-1,36
	> 5	1,40	1,19-1,65	1,40	1,04-1,90
Licores (copas/semana)	0	ref.	-	ref.	-
	1 a 5	1,28	1,18-1,39	1,40	1,21-1,61
	> 5	1,31	1,16-1,48	1,26	1,00-1,58

(*) Ajustado por edad y sexo

Al analizar los diferentes tipos de **bebidas alcohólicas** ingeridas por los adolescentes hemos tenido que presentar categorías de consumo en lugar de cuartiles o terciles de distribución dada la elevada asimetría de las distribuciones. Observamos que los diferentes tipos de bebidas alcohólicas constituyen un factor de riesgo para la aparición de aftas, pues se produce un efecto similar en todas ellas y generalmente del tipo dosis-respuesta. Por los datos mostrados en la tabla 12 podemos decir que el efecto de consumir más de 5 unidades semanales de cualquiera de las bebidas produce un aumento del riesgo de padecer aftas en torno al 30%, siendo los resultados similares para las situaciones de incidencia del primer episodio y de la incidencia de casos de más de un episodio.

CAFEÍNA, HISTAMINA, TIRAMINA, NITRATO Y NITRITO

En cuanto al papel de la ingesta de alimentos ricos en **histamina**, **tiramina**, **nitrito** y **nitrito** según la tabla 13 puede decirse que no producen efecto sobre la aparición de aftas, ni en el caso de la incidencia del primer episodio ni al considerar la incidencia de los casos de más de un episodio.

Sin embargo, los resultados de la tabla 13 nos indican que la **cafeína** aumenta moderadamente, hasta en un 15% en los mayores consumidores, el riesgo de padecer aftas (IRR=1,15; IC 95%: 1,02-1,29). El efecto es ligeramente mayor para los adolescentes que presentan más de un episodio de aftas durante el seguimiento, alcanzándose un incremento del riesgo en torno al 23% en los adolescentes que consumen más de 105 mg diarios que equivaldrían por ejemplo a una taza de café media y un refresco de cola con cafeína (IRR=1,23; IC 95%: 1,00-1,51).

Tabla 13. Riesgo de padecer aftas en relación al consumo de cafeína, histamina, tiramina, nitrato y nitrato

OTROS COMPONENTES DE LA DIETA		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR	IC 95%	IRR	IC 95%
Cafeína (mg/día)	< 13	ref.	-	ref.	-
	13 a 38	1,11	1,00-1,23	1,18	0,98-1,41
	39 a 105	1,09	0,98-1,21	1,13	0,94-1,37
	> 105	1,15	1,02-1,29	1,23	1,00-1,51
Histamina (mg/día)	< 0,21	ref.	-	ref.	-
	0,21 a 0,46	1,08	0,97-1,19	1,04	0,86-1,25
	0,47 a 1,11	1,03	0,92-1,15	1,01	0,83-1,22
	> 1,11	1,01	0,90-1,13	1,02	0,83-1,25
Tiramina (mg/día)	< 1,04	ref.	-	ref.	-
	1,04 a 3,23	1,04	0,93-1,19	1,02	0,85-1,22
	3,24 a 6,98	0,97	0,87-1,08	0,94	0,77-1,14
	> 6,98	0,97	0,86-1,09	0,92	0,74-1,14
Nitrato (mg/día)	1 ^{er} cuartil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o cuartil	1,08	0,98-1,20	1,12	0,94-1,34
	3 ^{er} cuartil	0,99	0,89-1,09	0,99	0,83-1,20
	4 ^o cuartil	1,06	0,94-1,19	1,15	0,93-1,42
Nitrato (mg/día)	1 ^{er} cuartil	ref.	-	ref.	-
	2 ^o cuartil	1,05	0,95-1,17	1,10	0,92-1,31
	3 ^{er} cuartil	0,96	0,87-1,07	0,96	0,80-1,15
	4 ^o cuartil	0,97	0,89-1,08	0,91	0,74-1,11

(*) Ajustado por edad, sexo y consumo calórico

CAFÉ, CHOCOLATE Y BEBIDAS DE COLA

Ya que son pocos los alimentos que contienen cafeína, para cerciorarnos que el efecto anteriormente observado era debido a la cafeína y no a los demás componentes de los alimentos que la contienen, procedimos a analizar el efecto del consumo de esos alimentos introduciendo en el ajuste el consumo de cafeína. El

chocolate, las bebidas de cola y el café son las principales fuentes de cafeína de la dieta por lo que se estudió su influencia en la incidencia de aftas eliminando el efecto de la cafeína. Los resultados obtenidos muestran que tan sólo los **refrescos de cola** presentan un ligero efecto protector en las aftas, disminuyendo el riesgo casi en un 20%, si bien los resultados no se reproducen en los adolescentes que refieren más de un episodio de aftas durante el seguimiento (Tabla 14).

Tabla 14. Efecto del café, los refrescos de cola y el chocolate en el riesgo de aftas

OTROS COMPONENTES DE LA DIETA		Incidencia del primer episodio		Incidencia de casos de más de un episodio	
		IRR*	IC 95%	IRR	IC 95%
Café (tazas/día)	0	ref.	-	ref.	-
	1 a 12	1,00	0,91-1,11	1,10	0,93-1,31
	> 12	1,04	0,95-1,15	1,11	0,93-1,33
Cola con cafeína (vasos/mes)	<2	ref.	-	ref.	-
	2 a 12	0,98	0,88-1,07	1,04	0,87-1,24
	13 a 30	0,88	0,79-0,99	1,02	0,84-1,24
	>30	0,82	0,72-0,93	0,86	0,68-1,10
Chocolate (raciones/mes)	<2	ref.	-	ref.	-
	2 a 6	0,98	0,88-1,09	0,96	0,80-1,16
	7 a 24	0,98	0,88-1,09	0,92	0,77-1,11
	>24	0,93	0,83-1,05	0,89	0,71-1,11

(*) Ajustado por edad, sexo, consumo calórico y cafeína

6. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos podido comprobar que las aftas representan una lesión oral frecuente en niños y adolescentes. Durante el período de estudio el 28,7% de los sujetos sufrieron al menos un episodio de aftas y el 9% más de un episodio. Desafortunadamente, este dato no es directamente comparable con los mostrados en estudios anteriores por tener estos estudios una confusión entre conceptos de incidencia y prevalencia. En estudios epidemiológicos, la incidencia y la prevalencia son dos medidas distintas de frecuencia de la enfermedad. La gran mayoría de los estudios revisados utilizaron estas dos medidas de forma poco clara y, podemos afirmarlo, de modo erróneo.^{48, 51-53, 55, 78} El carácter intermitente de la enfermedad hace que la prevalencia de la enfermedad sea pequeña ya que su duración es relativamente corta. Por otro lado, medir la incidencia de la enfermedad puede ser logísticamente complicado ya que esto implica el seguimiento de una población sana durante un tiempo largo. Por ello, en general, los estudios mencionados optan por utilizar un concepto híbrido entre prevalencia e incidencia, claramente inadecuado, que es el de prevalencia durante un cierto tiempo, generalmente un año o toda la vida. Esta medida no se corresponde con la definición de incidencia ya que no se conoce el tiempo en riesgo de cada individuo. Tampoco se corresponde con la definición de prevalencia ya que no es una medida instantánea

En algunos estudios se establece como caso de afta aquel que refiere haber tenido aftas alguna vez en su vida, siendo los estudiantes de ciencias de la salud con un 66% los que presentan el dato más alto.⁵⁰ Esto, en nuestra opinión, puede estar relacionado más con los conocimientos teóricos de estos estudiantes sobre las aftas que con algún factor de riesgo exclusivo de este grupo de población. Por otro lado, este dato se podría definir como “incidencia acumulada durante la vida” y no como prevalencia como lo pretenden los

autores. La incidencia acumulada a lo largo de toda la vida del sujeto aporta datos erróneos cuando se emplea en sujetos mayores que pueden no recordar haber padecido aftas, como se observa en un estudio reciente donde la incidencia acumulada disminuye al aumentar la edad de los sujetos entrevistados.⁴⁸ La capacidad de los sujetos para identificar sus lesiones como aftas y el recuerdo de haber padecido la enfermedad condicionan los resultados de la incidencia acumulada durante toda la vida del sujeto.

La mayoría de los estudios sobre aftas se basan en muestras pequeñas de población. Aquellos que presentan un diseño transversal tienen como principal limitación que no se puede determinar la secuencia temporal causa-efecto.⁵⁴

El **estudio de validación** que hemos llevado a cabo comprueba la fiabilidad de nuestro cuestionario, en el que intentamos diferenciar las aftas de las úlceras traumáticas por ser estas las úlceras orales más frecuentes entre nuestra población.¹⁹⁸ Los resultados de sensibilidad y especificidad de nuestro estudio de validación sugieren que existe cierto grado de clasificación errónea en el diagnóstico. Sin embargo, no hay ningún indicio que apunte a que esta mala clasificación sea diferencial entre expuestos y no expuestos a los factores de riesgo estudiados. Por lo tanto, podemos afirmar que la dirección del sesgo introducido es hacia una minimización del efecto del factor, que sea de riesgo o preventivo. Así pues, nuestras estimaciones del riesgo son valores mínimos. El verdadero riesgo relativo es más alejado del valor nulo de 1. La posible explicación a esta clasificación errónea en el autodiagnóstico radica en que, probablemente, la falta de dolor en la fase de remisión de la lesión puede motivar que el sujeto no recuerde tener un afta aunque sí sepa identificarla, por lo que sería recomendable en el futuro comprobar esta situación y hacer referencia al dolor en los cuestionarios. En nuestro estudio no consideramos como caso de aftas a aquellos sujetos que referían que su lesión era provocada por un

traumatismo, a pesar de ser una de las causas que los pacientes con aftas asocian con el desarrollo de la lesión, ya que el diagnóstico diferencial de estas aftas con las úlceras traumáticas se basa en la exploración clínica.^{148, 199}

La dieta es un factor de riesgo potencialmente modificable en estos sujetos y por ello ha sido la primera variable analizada en nuestra población. La edad, el sexo, las deficiencias hematológicas, el tabaco, los factores socioeconómicos y la presencia de prótesis removibles son algunos de los factores de riesgo estudiados en adultos españoles pero no existe ningún estudio previo sobre el efecto de la dieta en adultos ni en adolescentes españoles.^{42, 111, 117} Sólo existen dos estudios de casos y controles que analizan la relación entre la ingesta diaria de vitaminas y la presencia de aftas en Estados Unidos y Japón.^{200, 101} Kozlak y colaboradores concluyeron que los sujetos con aftas ingerían menor cantidad de vitamina B₁₂ que los controles,²⁰⁰ mientras que Ogura y colaboradores observaron un menor consumo de alimentos ricos en calcio, hierro, vitamina B₁ y vitamina C en casos.¹⁰¹ En nuestro estudio también observamos diferencias en el consumo de vitamina B₁₂, calcio, vitamina B₂ y vitamina B₆. Hemos podido evidenciar un ligero efecto protector del **calcio**, coincidiendo con los resultados de Ogura. No hemos podido confirmar esta relación en los sujetos con más de un episodio de aftas.

Un consumo alto de **vitamina B₆** es un claro factor protector para el desarrollo de aftas, la reducción del riesgo es de 21% para casos incidentes, y 36% si se consideran los adolescentes que refieren más de un caso de aftas. En ambos casos, se observa efecto dosis respuesta, coincidiendo con los datos del estudio de Nolan.¹²¹ Por otro lado, cabe destacar que un nivel elevado de factor de necrosis tumoral- α se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de aftas.^{26, 201, 202} La vitamina B₆ ha demostrado ser efectiva en la reducción del factor de necrosis tumoral α en sujetos con artritis

reumatoide.²⁰³ La disminución del FNT- α secundaria a la ingesta de suplementos de vitamina B₆ podría explicar nuestros resultados.

La participación de la **vitamina B₂** en el metabolismo de la vitamina B₆ podría justificar nuestros resultados en los que la vitamina B₂ disminuye el riesgo de aftas.²⁰⁴

Se han documentado estados deficitarios de **vitamina B₁₂** y **ácido fólico** entre los sujetos con aftas, que podrían beneficiarse de tratamiento sustitutivo.^{111, 115} En un estudio reciente se ha observado una menor ingesta de vitamina B₁₂ y ácido fólico entre los sujetos con aftas.²⁰⁰ Estos datos, aunque no son directamente comparables con los de nuestro estudio, en el que el efecto protector observado no es significativo, sí lo son indirectamente. Las diferencias entre los resultados de este estudio y los del nuestro podrían deberse a diferencias metodológicas: posibilidad de sesgo de memoria por ser estudio de casos y controles, comparación de ingestas media de vitaminas, y finalmente, enfermedad y exposición medidas en el mismo período de tiempo.

La aparición de aftas posterior al consumo de ciertos alimentos como tomate, chocolate, frutos secos, queso y leche ha sido analizada en estudios realizados en pequeños grupos de población con resultados contradictorios a pesar de ser una de las asociaciones más frecuentemente referida por los sujetos con aftas.^{97, 98, 100, 102}

El consumo de **alcohol** es una práctica muy extendida entre los jóvenes españoles, que lo beben de forma precoz y cotidiana. En nuestro estudio el 56% de los sujetos refiere haber consumido alguna bebida alcohólica durante el último año, proporción inferior a la registrada en la Encuesta Estatal sobre uso de drogas en enseñanzas secundarias del año 2008.²⁰⁵ El consumo de alcohol en adolescentes es un claro factor de riesgo para la presencia de aftas, independientemente del tipo de bebida ingerida, observándose este efecto también en los adolescentes con más de dos casos de aftas

durante el seguimiento. Los efectos nocivos del consumo de alcohol en el organismo de los sujetos adultos es ampliamente conocido, pero se dispone de menos información de la toxicidad orgánica en adolescentes por falta de estudios y porque se necesita un tiempo de exposición prolongado para que se produzcan efectos como el aumento de la permeabilidad de la mucosa oral observado en alcohólicos.²⁰⁶ Esta relación de riesgo de aftas no ha sido observada en adultos, cuyo patrones de consumo alcohólico son diferentes a los de los adolescentes.^{43, 76} Serán necesarios más estudios para confirmar si la ingesta ocasional de grandes cantidades de alcohol, característica de los adolescentes, tiene algún efecto sobre la mucosa oral.

La ingesta de **cafeína** en adolescentes en nuestro estudio se presenta como factor de riesgo para el desarrollo de aftas, siendo mayor el riesgo en los sujetos que refieren más de un episodio de aftas. La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida. Se ha documentado la asociación entre alteraciones del sueño, sobre todo somnolencia, y el consumo de cafeína en adolescentes.^{207, 208} En nuestro estudio, hemos podido observar que la calidad del sueño de los adolescentes influye sobre el riesgo de aftas, aumentando el riesgo entre los adolescentes que refieren no estar satisfecho con la calidad de su sueño, que sufren insomnio o somnolencia diurna. Podemos adelantar la hipótesis de que el papel de la cafeína esté mediado por el de la mala calidad del sueño.

En resumen, podemos concluir que los principales resultados de nuestro estudio son el efecto protector de las dietas con alto contenido en vitamina B₆ y B₂ en el desarrollo de aftas, y que el consumo de cafeína y de alcohol son factores de riesgo. Por ello, consideramos que los adolescentes con aftas podrían beneficiarse de cambios en su dieta, primando la inclusión de alimentos ricos en estas vitaminas, la disminución del consumo de bebidas y alimentos con alto contenido en cafeína y de alcohol. Estas acciones de

educación sanitaria serían de gran interés dado que con estas medidas dietéticas se previenen también otras enfermedades además de las aftas.

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia del primer episodio es de 0,50 años⁻¹ y la incidencia de más de un episodio de 0,19 años⁻¹. Durante el período de estudio el 28,7% de los sujetos sufrieron al menos un episodio de aftas y el 9% más de un episodio.
2. El consumo de alcohol es un factor de riesgo de aftas en adolescentes gallegos. Observamos un aumento de riesgo superior al 30%.
3. No hemos identificado ningún micronutriente que aumente el riesgo de aftas. El consumo de vitaminas B₂ y B₆ es un factor de protección de las aftas.
4. Los macronutrientes de la dieta no ejercen ningún efecto en la aparición de aftas.
5. Un consumo alto de cafeína aumenta el riesgo de aftas. En los adolescentes que consumen cantidades superiores a 105 mg el riesgo de aftas aumenta entre un 15% y 23%.
6. A la vista de los resultados, aconsejar dietas ricas en vitaminas B₂ y B₆ y menor consumo de cafeína y alcohol es una pauta preventiva plausible.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rogers RS 3rd. Recurrent aphthous stomatitis: clinical characteristics and associated systemic disorders. *Semin Cutan Med Surg* 1997; 16: 278-83.
2. Crivelli MR, Aguas S, Adler I, Quarracino C, Bazerque P. Influence of socioeconomic status on oral mucosa lesion prevalence in schoolchildren. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988; 16: 58-60.
3. Deconinck S, Boeke AJ, Van der Waal I, Van der Windt DA. Incidence and management of oral conditions in general practice. *Br J Gen Pract* 2003; 53: 130-2.
4. Esparza GC. Estomatitis aftosa recidivante. In Echevarría JJ, Pumarola J. *El manual de Odontología*. 2nd. Barcelona: Elsevier; 2008. P 247-253.
5. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. Aphthous ulcerations. *Dermatol Ther* 2002; 15: 185-205.
6. Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, Ashammakhi N, Sharkey KA, Häyrynen-Immonen R. Recurrent aphthous. Ulcers today: a review of the growing knowledge. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 33: 221-34.
7. Ship JA. Recurrent aphthous stomatitis. An update. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81: 141-7.
8. Bagán JV, Sanchis JM, Milian MA, Penarrocha M, Silvestre FJ. Recurrent aphthous stomatitis. A study of the clinical characteristics of lesions in 93 cases. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 395-7.
9. Tillis TSI, McDowell JD. Differential diagnosis: is it herpes of aphthous?. *J Contemp Dent Pract* 2002; 1: 1-15.

10. Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis. A consensus approach. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 200-7.
11. Bagán JV, Scully C. Estomatitis aftosa recidivante. In: Bagán JV, Scully C. *Medicina y Patología Oral*. 1st. Valencia: Medicina Oral S.L.; 2006. P. 65-72.
12. Mumcu G, Inanc N, Ergun T, Ikiz K, Gunes M, Islek U, et al. Oral health related quality of life is affected by disease activity in Behçet' disease. *Oral Dis* 2006; 12: 145-151
13. Tabolli S, Bergamo F, Alessandrini L, Di Pietro C, Sampogna F, Abeni D. Quality of life and psychological problems of patients with oral mucosal disease in dermatological practice. *Dermatology* 2009; 218: 314-20.
14. Mumcu G, Ergun T, Inanc N, Fresko I, Atalay T, Hayran O, et al. Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology* 2004; 43: 1028-33.
15. Esparza GC, López-Argüello C, García JA, Moreno LA. Estomatitis aftosa recidivante. Revisión y puesta al día. *Med Oral* 1998; 3:18-35.
16. Studd M, McCance DJ, Lehner T. Detection of HSV-1 DNA in patients with Behçet's syndrome and in patients with recurrent oral ulcers by the polymerase chain reaction. *J Med Microbiol* 1991; 34: 39-43.
17. Riggio MP, Lennon A. Lack of association between streptococcus oralis and recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 26-32.

18. Ogawa H, Kazuyama Y, Hashiguchi K. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus, varicella zoster virus and cytomegalovirus in aphthous stomatitis. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1990; 93: 920-4.
19. Eglin RP, Lehner T, Subak-Sharpe JH. Detection of RNA complementary to herpes simplex virus in mononuclear cells from patients with Beçhet's syndrome and recurrent oral ulcers. *Lancet* 1982; 18: 1356-61.
20. Wormser GP, Mack L, Lennox T. Lack of effect of oral acyclovir on prevention of aphthous stomatitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 98: 14-7.
21. Pedersen A, Hornsleth A. Recurrent aphthous ulceration: a possible clinical manifestation of reactivation of varicella zoster or cytomegalovirus infection. *J Oral Pathol Med* 1993; 22: 64-8.
22. Fritscher AM, Cherubini K, Chies J, Dias AC. Association between helicobacter pylori and recurrent aphthous stomatitis in children and adolescents. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 129-32.
23. Elsheikh MN, Mahfouz ME. Prevalence of helicobacter pylori DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-asociated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 804-8.
24. Marchini L, Campos M, Silva AM, Paulino LC, Nobrega FG. Bacterial diversity in aphthous ulcers. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 225-31.
25. Scully C, Felix DH. Oral Medicine. Update for the dental practitioner. Aphthous and other common ulcers. *Br Dent J* 2005; 199: 259-64.

26. Natah SS, Häyrynen-Immonen R, Hietanen J, Malmström M, Konttinen YT. Immunolocalization of tumor necrosis factor- α expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (Rau). *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 19-25.
27. Bennet KR, Reade PC. Salivary immunoglobulin A levels in normal subjects, tobacco smokers, and patients with minor aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 461-5.
28. Sistig S, Vucicevic-Boras V, Lukac J, Kusic Z. Salivary IgA and IgG subclasses in oral mucosal diseases. *Oral Dis* 2002; 8: 282-6.
29. Martinez K de O, Mendes LL, Alves JB. Secretory A immunoglobulin, total proteins and salivary flow in recurrent aphthous ulceration. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 323-8.
30. Olszewska M, Sulej J, Kotowski B. Frequency and prognostic value of IgA and IgG endomysial antibodies in recurrent aphthous stomatitis. *Acta Derm Venereol* 2006; 860: 332-4.
31. Ferguson MM, Wray D, Carmichael HA, Russell RI, Lee FD. Coeliac disease associated with recurrent aphthae. *Gut* 1980; 21: 223-6.
32. Cimen MY, Kaya TI, Eskandari G, Tursen U, Ikizoglu G, Atik U. Oxidant/antioxidant status in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 647-50.
33. Karıncaoglu Y, Batcioglu K, Erdem T, Esrefoglu M, Genc M. The levels of plasma and salivary antioxidants in the patient with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 7-12.

34. Saral Y, Coskun BK, Ozturk P, Karatas F, Ayar A. Assesment of salivary and serum antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with recurrent aphthous ulceration. *Tohoku J Exp Med* 2005; 206: 305-12.
35. Kleinman DV, Swango PA, Niessen LC. Epidemiologic studies of oral mucosal conditions-methodologic issues. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19: 129-40.
36. Scully C. Aphthous ulcerations. *N Engl J Med* 2006; 355: 165-72.
37. Kleinman DV, Swango PA, Pindborg JJ. Epidemiology of oral mucosal lesions in United States schoolchildren: 1986-87. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 243-53.
38. Zain RB. Oral recurrent aphthous ulcers/stomatitis: prevalence in Malaysian and an epidemiological update. *J Oral Sci* 2000; 42: 15-19.
39. Salonen L, Axéll T, Helldén L. Occurrence of oral mucosal lesions, the influence of tobacco habits and an estimate of treatment time in an adult Swedish population. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 170-6.
40. Axéll T, Henricsson V. The occurrence of recurrent aphthous ulcers in an adult Swedish population. *Acta Odontol Scand* 1985; 43: 121-5.
41. Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo F. The prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults. Data from the Third National Health and Nutrition Survey, 1988-1994. *J Am Dent Assoc* 2004; 135: 1279-1286.

42. García-Pola Vallejo MJ, Martínez Díaz-Canel AI, García Martín JM, González García M. Risk factors for oral soft tissue lesions in an adult Spanish population. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 277-85.
43. Martínez AI, García-Pola MJ. Estudio epidemiológico de la mucosa oral en pacientes de la escuela de Estomatología de Oviedo. *Med Oral* 2002; 7:4-16.
44. Rioboo MR, Planells-del Pozo P, Rioboo-García R. Epidemiología de la patología de la mucosa oral más frecuente en niños. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005; 10: 376-87.
45. García-Pola MJ, García JM, González M. Estudio epidemiológico de la patología de la mucosa oral en la población infantil de 6 años de Oviedo. *Med Oral* 2002; 7: 184-91.
46. Shulman JD. Prevalence of oral mucosal lesions in children and youths in the USA. *Int J Paediatr Dent* 2005; 15: 89-97.
47. Parlak AH, Koybasi S, Yavuz T, Yesildal N, Anul H, Aydogan I, et al. Prevalence of oral lesions in 13- to 16-year old students in Duzce, Turkey. *Oral Dis* 2006; 12: 553-8.
48. Davatchi F, Tehrani-Banihashemi A, Jamshidi AR, Chams-Davatchi C, Gholami J, Moradi M, et al. The prevalence of oral aphthosis in a normal population in Iran: a WHO-ILAR COPCORD study. *Arch Iran Med* 2008; 11: 207-9.
49. Ferguson MM, Carter J, Boyle P. An epidemiological study of factors associated with recurrent aphthae in women. *J Oral Med* 1984; 39: 212-7.
50. Ship II. Epidemiological aspects of recurrent aphthous ulcerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 400-6.

51. Donatsky O. Epidemiologic study on recurrent aphthous ulcerations among 512 danish dental students. *Community Dent Oral Epidemiol* 1973; 1: 37-40.
52. Pongissawaranun W, Laohapand P. Epidemiologic study on recurrent aphthous stomatitis in a Thai dental patient population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1991; 19: 52-3.
53. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR. Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J* 1975; 113: 627-30.
54. Shulman JD. An exploration of point, annual, and lifetime prevalence in characterizing recurrent aphthous stomatitis in USA children and youths. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 558-66.
55. Fahmy MS. Recurrent aphthous ulcerations in a mixed Arab community. *Community Dent Oral Epidemiol* 1976; 4: 160-4.
56. Cooke BE. Recurrent oral ulceration. *Br J Dermatol* 1969; 81: 159-61.
57. Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: recurrent aphthous stomatitis. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2008; 46: 198-206.
58. Kramer IR, Pindborg JJ, Bezroukov V, Infirri JS. Guide to epidemiology and diagnosis of oral mucosal diseases and conditions. World Health Organization. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980; 8: 1-26.
59. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW. Behçet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84: 209-22.
60. Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration-aethiopatogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 949-62.

61. Wright DG, Dale DC, Fauci AS, Wolff SM. Human cyclic neutropenia: clinical review and long-term follow-up of patients. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 1-13.
62. Moravvej H, Razavi GM, Farshchian M, Malekzadeh R. Cutaneous manifestations in 404 Iranian patients with inflammatory bowel disease: a retrospective study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74: 607-10.
63. Marshall GS, Edwards KM, Lawton AR. PFAPA syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 658-9.
64. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Cirillo N. Oral aphthous-like lesions, PFAPA syndrome: a review. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 319-23.
65. Padeh S. Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 577-609.
66. Padeh S, Stoffman N, Berkun Y. Periodic fever accompanied by aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome (PFAPA syndrome) in adults. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 358-60.
67. Notani K, Kobayashi S, Kondoh K, Shindoh M, Ferguson MM, Fukuda H. A case of Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) with palatal ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 89: 477-9.
68. Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 113-21.
69. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmandi M. Recurrent aphthous stomatitis. *Quintessence Int* 2000; 31: 95-112.

70. Bagán JV, Esparza G. Estomatitis aftosa recidivante. In: Bagán JV, Ceballos A, Bermejo A, Aguirre JM, Peñarrocha M. *Medicina Oral*. 1st. Barcelona: Masson S.A.; 1995. P. 137-50.
71. Shashy RG, Ridley MB. Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 389-93.
72. Scully C, Felix DH. Oral medicine-update for the dental practitioner. Mouth ulcers of more serious connotation. *Br Dent J*. 2005; 199: 339-43.
73. Gonsalves WC, Chi AC, Neville BW. Common oral lesions: part I. Superficial mucosal lesions. *Am Fam Physician* 2007; 75: 501-7.
74. Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 295-306.
75. Field EA, Brookes V, Tyldesley WR. Recurrent aphthous ulceration in children-a review. *Int J Paediatr Dent* 1992; 2: 1-10.
76. Pentenero M, Brocoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S. The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area. *Oral Dis* 2008; 14: 356-66.
77. Mumcu G, Cimili H, Sur H, Hayran O, Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey. *Oral Dis* 2005; 11: 81-7.
78. Katz J, Chausu G, Peretz B. Recurrent oral ulcerations associated with herpes labialis-two distinct entities?. *Community Dental Oral Epidemiology* 2001; 29: 260-3.

79. Bessa CF, Santos PJ, Aguiar MC, Do Carmo MA. Prevalence of oral mucosal alterations in children from 0 to 12 years old. *J Oral Pathol Med* 2004; 33:17-22.
80. Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US. *Community Dent Oral Epidemiol* 2007; 35: 152-9.
81. Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth. *J Dent Res* 1965; 44: 837-44.
82. Miller MF, Garfunkel AA. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers: twin and pedigree data. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977; 43: 886-91.
83. Miller MF, Garfunkel AA. The inheritance of recurrent aphthous stomatitis. Observations on susceptibility. *Oral Surg* 1980; 94: 18-23.
84. Koybasi S, Parlak AH. Recurrent aphthous stomatitis: investigation of possible etiologic factors. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 229-32.
85. Shohat-Zabarski R, Kalderon S, Klein T, Weinberger A. Close association of HLA-B51 in persons with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1992; 74: 455-8.
86. Guimarães AL, Correia-Silva J de F, Sá AR, Victória JM, Diniz MG, Costa Fde O, et al. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol* 2007; 52: 268-72.

87. Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, Thornhill MH. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Genes Immun* 2002; 3: 302-5.
88. Albanidou-Farmaki E, Deligiannidis A, Markopoulos AK, Katsares V, Farmakis K, Parapanissiou E. HLA haplotypes in recurrent aphthous stomatitis: a mode of inheritance?. *Int J Immunogenet* 2008; 35: 427-32.
89. Segal AL, Katcher AH. Recurrent herpes labialis, recurrent aphthous ulcers, and the menstrual cycle. *J Dent Res* 1974; 53: 797-803.
90. McCartan BE, Sullivan A. The association of menstrual cycle, pregnancy and menopause with recurrent oral aphthous stomatitis: A review and critique. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 455-8.
91. McCartan BE, Sullivan A. Is aphthous stomatitis associated with menstrual cycle in women?. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1994; 3: 44-6.
92. Ferguson MM, McKay Hart D, Lindsay R, Stephen KW. Progesteron therapy for menstrually related aphthae. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 463-70.
93. Sircus W, Church R, Kelleher J. Recurrent aphthous ulceration of the mouth; a study of the natural history, aetiology, and treatment. *Q J Med* 1957; 26: 235-49.
94. Torgerson RR, Marnach ML. Oral and vulvar changes in pregnancy. *Clin Dermatol* 2006; 24: 122-32.
95. Nolan A, Lamey PJ, Milligan KA, Forsyth A. Recurrent aphthous ulceration and food sensitivity. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 473-5.

96. Thomas HC, Ferguson A. Food antibodies in oral disease: a study of serum antibodies to food proteins in aphthous ulceration and other oral diseases. *J Clin Pathol* 1973; 26: 371-4.
97. Wray D, Vlagopoulos TP, Siraganian RP. Food allergens and basophil histamine release in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg* 1982; 54: 388-394.
98. Eversole LR, Shopper TP, Chambers DW. Effects of suspected foodstuff challenging agents in the etiology of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 33-8.
99. Hunter IP, Ferguson MM, Scully C, Galloway AR, Main AN, Russell RI. Effects of dietary gluten elimination in patient with recurrent minor aphthous stomatitis and no detectable gluten enteropathy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 75: 595-8.
100. Hay KD, Reade PC. The use of an elimination diet in the treatment of recurrent aphthous ulceration of the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 504-7.
101. Ogura M, Yamamoto T, Morita M, Watanabe T. A case-control study on food intake of patients with recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 45-9.
102. Gönül M, Gül U, Cakmak SK, Kiliç A. The role of the diet in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 97-8.
103. Torgerson RR, Davis MD, Bruce AJ, Farmer SA, Rogers RS 3rd. Contact allergy in oral disease. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 315-21.

104. Gupta SK, Gupta RC, Seth AK, Gupta AB, Bassin JK, Gupta DK, et al. Epidemiological evaluation of recurrent stomatitis, nitrates in drinking water, and cytochrome b5 reductase activity. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1808-12.
105. Siegel MA, Balciunas BA. Medication can induce severe ulcerations. *J Am Dent Assoc* 1991; 122: 75-7.
106. Lisi P, Hansel K, Assalve D. Aphthous stomatitis induced by piroxicam. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 648-9.
107. Marquart-Elbaz C, Lipsker D, Grosshans E, Cribier B. Oral ulcers induced by nicorandil: prevalence and clinicopathological aspects. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 587-90.
108. Scully C, Azul AM, Crighton A, Felix D, Field A, Porter SR. Nicorandil can induce severe oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 91: 189-93.
109. Boulinguez S, Reix S. Role of drug exposure in aphthous ulcers: a case-control study. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1261-5.
110. Herlofson BB, Barkvoll P. Desquamative effect of sodium lauryl sulfate on oral mucosa. A preliminary study. *Acta Odontol Scand* 1993; 51: 39-43.
111. Barnadas MA, Remacha A. Estudio de los déficit hematológicos en los enfermos afectados de aftas orales recidivantes. *Med Clin* 1997; 109: 85-7.
112. Bell M, Harries JT, Wolff OH, Dawson AM, Waters AH. Familial selective malabsorption of vitamin B12. *Arch Dis Child* 1973; 48: 896-900.
113. Weusten BL, Van de Wiel A. Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med* 1998; 53: 172-5.

114. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M. Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 66-7.
115. Volkov I, Rudoy I, Freud T, Sardal G, Naimer S, Peleg R, et al. Effectiveness of vitamin B12 in treating recurrent aphthous stomatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22: 9-16.
116. Wray D, Ferguson MM, Mason DK, Hutcheon AW, Dagg JH. Recurrent aphthae: treatment with vitamin B12, folic acid, and iron. *Br Med J* 1975; 2: 490-3.
117. Jiménez Y, Bagán JV, Milián MA. Estomatitis aftosa recidivante del tipo menor: análisis clínico y determinación de sus deficiencias hemáticas a propósito de 60 casos. *Med Oral* 1996; 1: 11-4.
118. Olson JA, Feinberg I. Serum vitamin B12, folate, and iron levels in recurrent aphthous ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 517-20.
119. Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population. *Oral Dis* 2004; 10: 335-45.
120. Haisraeli-Shalish M, Livneh A, Katz J, Doolman R, Sela BA. Recurrent aphthous stomatitis and thiamine deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 82: 634-6.
121. Nolan A, McIntosh WB. Recurrent aphthous ulceration: vitamin B1, B2 and B6 status and response to replacement therapy. *Oral Pathol Med* 1991; 20: 389-91.
122. Porter SR, Scully C. Hematologic status in recurrent aphthous stomatitis compared with other oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66: 41-4.

123. Merchant HW, Gangarosa LP, Glassman AB, Sobel RE. Zinc sulfate supplementation for treatment of recurring oral ulcers. *South Med J* 1977; 70: 559-61.
124. Endre L. Recurrent aphthous ulceration with zinc deficiency and cellular immune deficiency. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 72: 559-61.
125. Orbak R, Cicek Y, Tezel A, Dogru Y. Effects of zinc treatment in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Dent Mater J* 2003; 22: 21-9.
126. Wray D. A double-blind trial of systemic zinc sulfate in recurrent aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 53: 469-72.
127. Jurge S, Kuffer R. Number VI: recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2006; 12: 1-21.
128. Soto-Araya M, Rojas-Alcayaga G. Asociación entre alteraciones psicológicas y la presencia de liquen plano oral, síndrome de boca urente y estomatitis aftosa recidivante. *Med Oral* 2004; 9: 1-7.
129. Ship II, Morris Al, Durocher RT, Burket LW. Recurrent aphthous ulcerations in a professional school student population. IV. Twelve month study of natural disease patterns. *Oral Surg* 1961; 14: 30-9.
130. Albanidou-Farmaki E, Pouloupoulos AK, Epivatianos A, Farmakis K, Karamouzis M, Antoniadis D. Increased anxiety level and high salivary and serum cortisol concentrations in patients with recurrent aphthous stomatitis. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214: 291-6.

131. McCartan BE, Lamey PJ, Wallace AM. Salivary cortisol and anxiety in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 357-9.
132. Gallo C de B, Mimura MA, Sugaya NN. Psychological stress and recurrent aphthous stomatitis. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64: 645-8.
133. Pedersen A. Psychologic stress and recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 1989; 18: 119-22.
134. Andrews VH, Hall HR. The effects of relaxation/imagery training on recurrent aphthous stomatitis: a preliminary study. *Psychosom Med* 1990; 52: 526-35.
135. Yaacob HB, Ab Hamid J. Use of antidepressants in aphthous ulceration-a clinical experience. *Dent J Malays* 1985; 8: 33-8.
136. Peretz B. Major recurrent aphthous stomatitis in an 11-year-old girl: case report. *J Clin Paediatr Dent* 1994; 18: 309-12.
137. Axéll T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scand J Res* 1985; 93: 239-42.
138. Tuzun B, Wolf R, Tuzun Y, Serdaroglu S. Recurrent aphthous stomatitis and smoking. *Int J Dermatol* 2000; 39: 358-60.
139. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970; 30: 624-30.
140. Perez-Stable EJ, Benowitz NL, Marín G. Is serum cotinine a better measure of cigarette smoking than self-report?. *Prev Med* 1995; 24: 171-9.

141. Atkin PA, Xu X, Thornhill MH. Minor recurrent aphthous stomatitis and smoking: an epidemiological study measuring plasma cotinine. *Oral Dis* 2002; 8: 173-6.
142. Marakoglu K, Sezer RE, Toker HÇ, Marakoglu I. The recurrent aphthous stomatitis frequency in the smoking cessation people. *Clin Oral Invest* 2007; 11: 149-53.
143. Ussher M, West R, Steptoe A, McEwan A. Increase in common cold symptoms and mouth ulcers following smoking cessation. *Tob Control* 2003; 12: 86-8.
144. Zain RB, Razak IA. Association between cigarettes smoking and prevalence of oral mucosal lesions among Malaysian army personal. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 148-9.
145. Grady D, Ernster VL, Stillman L, Greenspan J. Smokeless tobacco use prevents aphthous stomatitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 463-5.
146. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 372-7.
147. Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. *Lancet* 2003; 361: 1069-70.
148. Wray D, Graykowski EA, Notkins AL. Role of mucosal injury in initiating recurrent aphthous stomatitis. *Br Med J* 1981; 283: 1569-70.
149. Kvam E, Bondevik O, Gjerdet NR. Traumatic ulcers and pain in adults during orthodontic treatment. *Community Dent Oral Epidemiol* 1989; 17: 154-7.

150. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, Stanley HR Jr. Recurrent aphthous stomatitis. Clinical, therapeutic, histopathologic, and hypersensitivity aspects. JAMA 1966; 196: 637-44.
151. Gordon AM, Dick HM, Mason DK, Manderson W, Crichton WB. Mycoplasmas and recurrent oral ulceration. J Clin Pathol 1967; 20: 865-9.
152. Kilmartin CM. Dental implications of helicobacter pylori. J Can Dent Assoc 2002; 68: 489-93.
153. Birek C, Grandhi R, McNeill K, Singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of Helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. J Oral Pathol Med 1999; 28: 197-203.
154. Maleki Z, Sayyari AA, Alavi K, Sayyari L, Baharvand M. A study of the relationship between helicobacter pylori and recurrent aphthous stomatitis using a urea breath test. J Contemp Dent Pract 2009; 10: 9-16.
155. Sallay K, Kulcsar G, Nasz I, Dan P, Geck P. Adenovirus isolation from recurrent oral ulcers. J Periodontol 1973; 44: 712-4.
156. Brice SL, Cook D, Leahy M, Huff JC, Weston WL. Examination of the oral mucosa and peripheral blood cells of patients with recurrent aphthous ulceration for human herpesvirus DNA. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2000; 89: 193-8.
157. Poulter LW, Lehner T. Immunohistology of oral lesions from patients with recurrent oral ulcers and Behçet's syndrome. Clin Exp Immunol 1989; 78: 189-95.

158. Sun A, Chang JG, Chu CT, Liu BY, Yuan JH, Chiang CP. Preliminary evidence for an association of Epstein-Barr virus with pre-ulcerative oral lesions in patients with recurrent aphthous ulcers or Behçet's disease. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 168-75.
159. Sedghizadeh PP, Shuler CF, Allen CM, Beck FM, Kalmar JR. Celiac disease and recurrent aphthous stomatitis: a report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002; 94: 474-8.
160. Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, et al. Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 104-7.
161. Cheng J, Malahias T, Brar P, Minaya MT, Green PH. The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 191-4.
162. Bucci P, Carile F, Sangianantoni A, D'Angiò F, Santarelli A, Lo Muzio L. Oral aphthous ulcers and dental enamel defects in children with coeliac disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 203-7.
163. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Rubino E, Lombardi D, Gasbarrini G. Prevalence and clinical presentation of subclinical/silent celiac disease in adults: an analysis on a 12-year observation. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 462-4.
164. Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad M, Davatchi F, et al. Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis. *BMC Gastroenterol* 2009; 9:44.

165. Ferguson R, Basu MK, Asquith P, Cooke WT. Jejunal mucosal abnormalities in patients with recurrent aphthous ulceration. *Br Med J* 1975; 1: 11-13.
166. Aydemir S, Tekin NS, Aktunç E, Numanoğlu G, Ustündağ Y. Celiac disease in patients having recurrent aphthous stomatitis. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15: 192-5.
167. International criterial group for Behçet's disease. Criterial for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-80.
168. De Alburquerque PR, Terreri MT, Len CA, Hilário MO. Behçet's disease in childhood. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78: 128-32.
169. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behçet's disease in 661 cases: a multicentre study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 901-6.
170. Oh SH, Han EC, Lee JH, Bang D. Comparison of the clinical features of recurrent aphthous stomatitis and Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 208-12.
171. Tunes RS, Anjos TC, Martins GB, Barreto ER, Santiago MB. Prevalence of Behçet's syndrome in patients with recurrent aphthous ulcerations in Brazil. *Rheumatol Int* 2009; 29: 875-8.
172. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, et al. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 193-6.
173. Kaklamani VG, Tzonou A, Markomichelakis N, Papazoglou S, Kaklamanis PG. The effect of smoking on the clinical features of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 323-7.

174. Arber N, Klein T, Meiner Z, Pras E, Weinberger A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 351-3.
175. Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behçet's disease. *J Dermatol* 1995; 22: 926-9.
176. MacPhail LA, Greenspan D, Feigal DW, Lennette ET, Greenspan JS. Recurrent aphthous ulcers in association with HIV infection. Description of ulcer types and analysis of T-lymphocyte subsets. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 71: 678-83.
177. Miziara ID, Araujo Filho BC, Weber R. AIDS and Recurrent Aphthous Stomatitis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005; 71: 517-20.
178. Muzyka BC, Glick M. Major aphthous ulcers in patients with HIV disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 116-20.
179. Kolseth I, Herlofson BB, Pedersen A. Norwegian LongoVital and recurrent aphthous ulceration: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Oral Dis* 2005; 11: 374-8.
180. Chahine L, Sempson N, Wagoner C. The effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous ulcers: a clinical study. *Compend Contin Educ Dent* 1997; 18: 1238-40.
181. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 41-50.
182. Quijano D, Rodríguez M. Topical corticosteroids in recurrent aphthous stomatitis. Systematic review. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2008; 59: 298-307.





183. Skaare AB, Herlofson BB, Barkvoll P. Mouthrinses containing triclosan reduce the incidence of recurrent aphthous ulcers (RAU). *J Clin Periodontol* 1996; 23: 778-81.
184. Addy M, Hunter L. The effects of a 0.2% chlorhexidine gluconate mouthrinse on plaque, toothstaining and candida in aphthous ulcer patients. A double-blind placebo-controlled cross-over study. *J Clin Periodontol*. 1987; 14: 267-73.
185. Rodríguez M, Rubio JA, Sanchez R. Effectiveness of two oral pastes for the treatment of recurrent aphthous stomatitis. *Oral Dis* 2007; 13: 490-4.
186. Porter SR, Hegarty A, Kaliakatsou F, Hodgson TA, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis. *Clin Dermatol* 2000; 18: 569-78.
187. Alidaee MR, Taheri A, Mansoori P, Ghodsi SZ. Silver nitrate cautery in aphthous stomatitis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 153: 521-5.
188. Kutcher MJ, Ludlow JB, Samuelson AD, Campbell T, Pusek SN. Evaluation of a bioadhesive device for the management of aphthous ulcers. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 368-76.
189. Sharon-Buller A, Sela M. CO2-laser treatment of ulcerative lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 332-4.
190. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 461-5
191. World Health Organization. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>. [Último acceso 1/1/2011].

192. World Health Organization. BMI for age. http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/. [Último acceso 1/1/2011].
193. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud de España 1997. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1998.
http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Avance97_REV.pdf_def.pdf [Último acceso 1/1/2011].
194. Willet W. Nutritional Epidemiology. New York: Oxford University Press; 1990.
195. Bruce AJ, Rogers RS 3rd. Acute oral ulcers. *Dermatol Clin* 2003; 21: 1-15.
196. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology* 1995; 6: 356-65.
197. Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguera X, Iglesias C, et al. Comparison of dietary reference intakes (DRI) between different countries of the European Union, The United States and the World Health Organization. *Nutr Hosp* 2009; 24: 384-414.
198. Furlanetto DL, Crighton A, Topping GV. Differences in methodologies of measuring the prevalence of oral mucosal lesions in children and adolescents. *Int J Paediatr Dent* 2006; 16: 31-9.
199. McCullough MJ, Abdel-Hafeth S, Scully C. Recurrent aphthous stomatitis revisited; clinical features, associations, and new association with infant feeding practices?. *J Oral Pathol Med* 2007; 36: 615-20.

200. Kozlak ST, Walsh SJ, Lalla RV. Reduced dietary intake of vitamin B12 and folate in patients with recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med* 2010; 39: 420-3.
201. Sun A, Wang JT, Chia JS, Chiang CP. Levamisole can modulate the serum tumor necrosis factor-alpha level in patients with recurrent aphthous ulcerations. *J Oral Pathol Med* 2006; 35: 111-6.
202. Guimarães AL, de Sá AR, Victória JM, Correia-Silva JF, Pessoa PS, Diniz MG, et al. Association of interleukin-1beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals. *Oral Dis* 2006; 12: 580-3.
203. Huang SC, Wei JC, Wu DJ, Huang YC. Vitamin B(6) supplementation improves pro-inflammatory responses in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1007-13.
204. McCormick DB. Two interconnected B vitamins: riboflavin and pyridoxine. *Physiol Rev* 1989; 69: 1170-98.
205. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias (ESTUDES 2008). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008.
<http://www.pnsd.msc.es/Categoria2/observa/pdf/Estudes2008.pdf>. [Último acceso 2/1/2011].
206. Figuero-Ruiz E, Carretero-Peláez MA, Cerero-Lapiedra R, Esparza-Gómez G, Moreno-López LA. Effects of the consumption of alcohol in the oral cavity: relationship with oral cancer. *Med Oral* 2004; 9: 14-23.
207. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 153-62.

208. Calamaro CJ, Mason TB, Ratcliffe SJ. Adolescents living the 24/7 lifestyle: effects of caffeine and technology on sleep duration and daytime functioning. *Pediatrics* 2009; 123: 1005-10.

9. ANEXOS

 		 XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE EDUCACIÓN E ORDENACIÓN UNIVERSITARIA		 XUNTA DE GALICIA CONSELLERÍA DE SANIDADE	
ESTUDO DOS FACTORES DE RISCO DAS ENFERMIDADES RESPIRATORIAS					
XERALIDADES			O TEU ESTADO DE ÁNIMO		
Mozo <input type="radio"/> Moza <input type="radio"/> Sexo <input type="radio"/> <input type="radio"/> Data de nacemento <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Estatura en centímetros <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Peso en Kilogramos <input type="text"/> <input type="text"/>			Durante o último mes, notei que... Me molestaban cousas que normalmente non me molestaban <input type="radio"/> nada <input type="radio"/> pouco <input type="radio"/> bast. <input type="radio"/> moito Non tiña apetito <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Non me podía quitar a tristeza de enriba, aínda coa axuda da familia <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Eu era tan bo como calquera outra persoa <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Tiña dificultades para manter á mente no que facía <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sentíame deprimido <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Todo o que facía era un esforzo <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Tiña esperanza sobre o futuro <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sentíame fracasado <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Me sentía con medo <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> O meu sono era incoherente <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Estaba contento <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Falei menos do normal <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sentíame só <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> A xente non era amigable <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Disfrutei da vida <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Pasei momentos chorando <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sentíame triste <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Eu non lle caía ben á xente <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Non tiña ganas de facer nada <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>		
O TEU SONO (durante o último mes)			SOBRE A TÚA SAÚDE		
¿Cántas horas adoitas durmir pola noite? <input type="text"/> <input type="text"/> ¿Qué % durmiches do tempo que pasaches na cama? <input type="radio"/> <60% <input type="radio"/> 61-70 <input type="radio"/> 71-80 <input type="radio"/> 81-90 <input type="radio"/> 91-100% ¿Estás satisfeito co teu sono? <input type="radio"/> nada <input type="radio"/> pouco <input type="radio"/> reg. <input type="radio"/> bast. <input type="radio"/> moito ¿Cántos minutos tardaches en durmir cando o intentaches? <input type="radio"/> 0-15 <input type="radio"/> 16-30 <input type="radio"/> 31-45 <input type="radio"/> 46-60 <input type="radio"/> >60 ¿Cántas veces espertaches mentres durmías? <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> >3 ¿Normalmente espertas antes da hora de erguerse? <input type="radio"/> non <input type="radio"/> 30m <input type="radio"/> 1h <input type="radio"/> 1-2h <input type="radio"/> >2h Se foi así, ¿cál foi a causa? <input type="radio"/> dor <input type="radio"/> pra orinar ruído <input type="radio"/> outra ¿Cántos días á semana tiveshes algún destes problemas? Tardaches en quedar durmido <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1-2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4-5 <input type="radio"/> 6-7 Erguécheste igual de canso <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Non espertaches á hora de sempre <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Erguécheste con sono <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Por non durmir ben, cansácheste ou non traballaches o suficiente na clase o día seguinte <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Por non durmir ben, durmiches polo día ou durmiches máis a noite seguinte <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Preocupácheste durante o día por non ter durmido ben <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Os teus pais déronche algo para axudarte a durmir <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Mentres durmías díxéronche que: ... roncabas <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ... que parecía que afogabas <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ... que movías moito as pernas <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ... que tiveshes pesadelos <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ... que tiveshes outras cousas raras <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Cantos minutos adoitas durmir despois de comer? <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1-15 <input type="radio"/> 16-30 <input type="radio"/> 30-45 <input type="radio"/> >45 ¿Cál das seguintes situacións che provocan sono? Sentado e lendo <input type="radio"/> nada <input type="radio"/> pouco <input type="radio"/> bast. <input type="radio"/> moito Mirando o televisor <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sentado nun lugar público (e.j. cine ou reunión familiar) <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> No coche cando levas máis de 1h <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Deitado pola tarde <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sentado falando con alguén <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Sentado xusto despois de comer <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> No coche cando hay un atasco de varios minutos <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>			¿Tes alerxia de nariz? <input type="radio"/> si <input type="radio"/> non ¿Tomas algunha medicación para tratala? <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Soles sufrir dores de cabeza? <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Adoitas tomar medicamentos para combatalos? <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Usas gafas graduadas? <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Usas lentes de contacto? <input type="radio"/> <input type="radio"/> Por favor, señala si nos últimos meses tiveshes durante 2 ou máis días seguidos algún dos seguintes síntomas: Estornudos <input type="radio"/> pouco <input type="radio"/> regular <input type="radio"/> bastante <input type="radio"/> moito Nariz taponado <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Tose <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> Mocos no nariz <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Tiveshes mocos durante máis de 2 días seguidos? <input type="radio"/> si <input type="radio"/> non ¿Tiveshes aftas na boca (pequenas feridas de cor branca)? <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Foron máis dunha? <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Se as tiveshes, sufriches febre antes o mentres as tiñas? <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿As relacionas con que romperas un dente, morderas a mexela, ou te rozara o aparello de ortodoncia? <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Levas un piercing na boca? <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> ¿Se o levas, dende hai cantos meses? <input type="text"/>		

Anexo I. Cuestionario inicial

ACTIVIDADE FÍSICA					
A túa actividade física no tempo libre comparada con outras persoas da túa idade é:					
¿Cantos minutos dedicas ao día a camiñar ou andar en bicicleta?	<5	6-15	16-30	31-45	>45
No teu tempo libre...	nunca	raras veces	as veces	moito	moito
...paseas en bicicleta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...practicas un deporte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...ves o televisor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...das un paseo camiñando	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
...sudás moito	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Se adoitás practicar un deporte ou ir o ximnasio, indica o esforzo que realizas e o tempo que lle dedicas:					
	pequeno	medio	grande		
Esfuerzo (1º deporte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
Esfuerzo (2º deporte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>		
(Pequeno: camiñar. Medio: ciclismo, ximnasia, natación, tenis. Grande: fútbol)					
Nº horas semanais (1º deporte)	<1	1-2	2-3	3-4	>4
Nº horas semanais (2º deporte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nº meses ó ano (1º deporte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nº meses ó ano (2º deporte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CONSUMO DE TABACO					
	sí	non			
Na casa onde vives, ¿hay xente que fuma diante túa?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Nos lugares cerrados, onde te diviertes cos teus amigos, ¿a xente fuma?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Ti, ¿fumaches algunha vez?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>			
Actualmente, o teu consumo de tabaco é...					
<input type="radio"/> diario					
<input type="radio"/> de cando en vez	<input type="text"/>	<input type="text"/>	pitillos por semana		
<input type="radio"/> nulo					
¿Cántos anos fai que probaches por primeira vez o tabaco?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Cántos anos fai que empezaches a fumar regularmente?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ALIMENTOS E BEBIDAS					
Para cada un dos alimentos ou bebidas seguintes, señala o consumo medio no último ano, en forma de "número de veces por día, semana ou mes". Non deixes sen cubrir ningún apartado de alimento ou bebida.					
Bebidas alcohólicas					
Vinho tinto (o calimochu)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	vasos ou copas á semana		
Cerveza con alcohol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	botellas, latas ou xarras á semana		
Licores o mezclas (Tequila, pitufos...)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	vasos ou copas á semana		
Bebidas sen alcohol					
Refrescos de cola con cafeína (botellín ou lata)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Refrescos sen cafeína con ou sen cola (botellín ou lata)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café (soluble ou de cafetera, con ou sen leite) (unha taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Café descafeinado (unha taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Té (unha taza)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leite, produtos lácteos e chocolate					
	Nunca	1-3	4-6	7-9	10-12
	<1/mes	sem	sem	sem	sem
Leite (un vaso)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Iogures (1 unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mantequilla, margarina (unha porción)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Queixo azul (roquefort, cabrales) (unha porción)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Queixo branco ou fresco (unha porción)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros queixos (unha porción)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate sen leite (1 unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chocolate branco ou con leite (3 ou 4 cadrados ou 1 barriña)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carnes e derivados					
	Nunca	1-3	4-6	7-9	10-12
	<1/mes	sem	sem	sem	sem
Carne de porco (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carne de polo (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Figado (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Xamón serrano, York ou lomo (1 ou 2 rebandas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Embutido (2 ou 3 rebandas)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peixes, mariscos e deriv.					
	Nunca	1-3	4-6	7-9	10-12
	<1/mes	sem	sem	sem	sem
Atún ou bonito en aceite (1 ración ou unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bacallao (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Salmón (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sardiñas (2 ou 3 unidades)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros peixes (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mexillóns (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Polbo (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gambas, langostinos e outros crustáceos (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frutas e vexetais					
	Nunca	1-3	4-6	7-9	10-12
	<1/mes	sem	sem	sem	sem
Aceitunas verdes (3 ou 4 unidades)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cenoria (1 unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Espárragos (1 unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Espinacas, grelos (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Porros (cast: puerros) (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Aguacate (1 porción)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cereales, farináas e deriv.					
	Nunca	1-3	4-6	7-9	10-12
	<1/mes	sem	sem	sem	sem
Pan branco (unha ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pan de molde (unha ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Donettes ou Donuts (1 unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bollicao (1 unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Croissants (1 unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pizza (unha ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cereais pra almorzar (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros					
	Nunca	1-3	4-6	7-9	10-12
	<1/mes	sem	sem	sem	sem
Champiñóns, setas (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frutos secos (unha bolsa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Maionesa industrial (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ovos (unha unidade)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pipas (unha bolsa)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Salsa de tomate da casa (1 ración)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Xelexa real (unha dose)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo II. Cuestionario inicial



Área de Medicina Preventiva e Saúde Pública

Estimado compañeiro/a:

Á Área de Medicina Preventiva da Universidade de Santiago está realizando un estudo sobre factores de risco das aftas.

As aftas son unha das patoloxías orais máis frecuentes na poboación, o seu principal síntoma é a dor que provoca dificultades na fonación e deglución. O descoñecemento da súa etioloxía precisa, e a ausencia de tratamentos efectivos fai necesario o seu estudo en profundidade.

Solicitamos a súa colaboración para realizar parte do estudo de validación do proxecto, para elo, lle rogamos que cando acuda un paciente a súa consulta cunha lesión ulcerosa, fágalle as preguntas que relatámoslle no cuestionario. Vostede actuará como fiel, confirmando o diagnóstico do paciente e anotando o tipo de lesión na columna verde. Por exemplo, se un paciente acude a súa consulta cunha úlcera traumática, vostede lle preguntará, sen decirlle o diagnóstico da lesión, as preguntas anotando sí ou non segundo as respostas do paciente e anotará úlcera traumática no diagnóstico. Cada recadro corresponde a un paciente cunha lesión.

A modo de recordatorio das lesións e para axudarlle no diagnóstico diferencial achégolle un breve resumen e imaxes das lesións coas que se debe facer o diagnóstico diferencial das aftas.

Agradecéndolle a súa colaboración, quedamos a súa disposición para calquera dúbida ou comentario ou se necesita máis documentación no teléfono 639429415 ou no correo electrónico: almude14@yahoo.es; mrsmyth@usc.es.

Un saúdo,

Asdo.: Ernesto Smyth Chamosa

Anexo III. Carta informativa del estudio de validación remitida a odontólogos

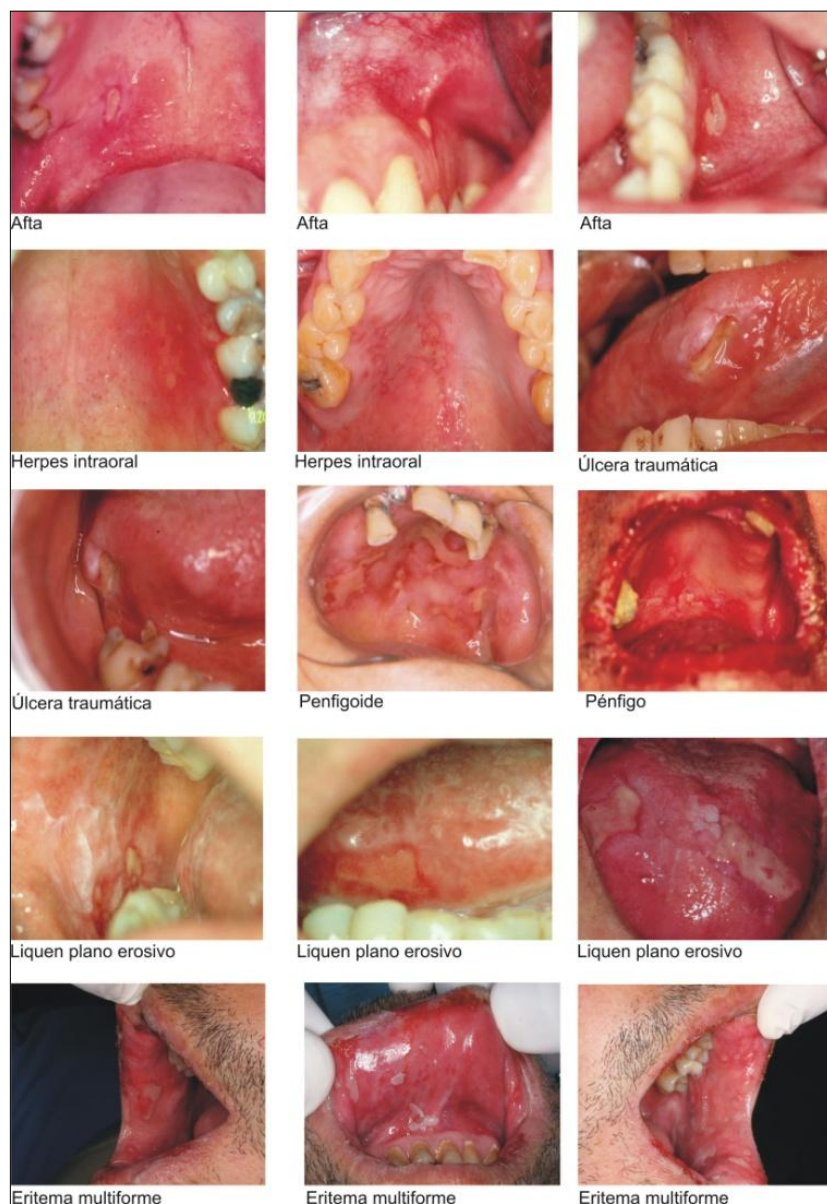
participante		sexo		Opinión del paciente		Confirmación del profesional	
adolescente	adulto	hombre	mujer	sí	no		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
¿Tiene usted aftas? (pequeñas heridas dolorosas de color blanco)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Afta	<input type="checkbox"/>
¿Las relaciona con algún roce con la prótesis, aparato de ortodoncia, diente o mordisco?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Úlcera traumática	<input type="checkbox"/>
						Herpes	<input type="checkbox"/>
						Otra	<input type="checkbox"/>

participante		sexo		Opinión del paciente		Confirmación del profesional	
adolescente	adulto	hombre	mujer	sí	no		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
¿Tiene usted aftas? (pequeñas heridas dolorosas de color blanco)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Afta	<input type="checkbox"/>
¿Las relaciona con algún roce con la prótesis, aparato de ortodoncia, diente o mordisco?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Úlcera traumática	<input type="checkbox"/>
						Herpes	<input type="checkbox"/>
						Otra	<input type="checkbox"/>

participante		sexo		Opinión del paciente		Confirmación del profesional	
adolescente	adulto	hombre	mujer	sí	no		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
¿Tiene usted aftas? (pequeñas heridas dolorosas de color blanco)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Afta	<input type="checkbox"/>
¿Las relaciona con algún roce con la prótesis, aparato de ortodoncia, diente o mordisco?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Úlcera traumática	<input type="checkbox"/>
						Herpes	<input type="checkbox"/>
						Otra	<input type="checkbox"/>

participante		sexo		Opinión del paciente		Confirmación del profesional	
adolescente	adulto	hombre	mujer	sí	no		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
¿Tiene usted aftas? (pequeñas heridas dolorosas de color blanco)				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Afta	<input type="checkbox"/>
¿Las relaciona con algún roce con la prótesis, aparato de ortodoncia, diente o mordisco?				<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Úlcera traumática	<input type="checkbox"/>
						Herpes	<input type="checkbox"/>
						Otra	<input type="checkbox"/>

Anexo IV. Cuestionarios remitidos a los odontólogos participantes en el estudio de validación



Anexo V. Póster remitido a los odontólogos participantes en el estudio de validación (imágenes cedidas por el Dr. Andrés Blanco Carrión)

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	LOCALIZACIÓN	LESIÓN CARACTERÍSTICA	EPIDEMIOLOGÍA
AFTAS	Desconocida Asociada a: estrés, alimentos, déficits de vitaminas...	Mucosa oral no queratinizada	Úlceras únicas o múltiples Lesión blanquecina con bordo eritematoso. Grupos clínicos: menor, mayor, herpetiforme.	Cualquier edad. Más frecuente en niños y adolescentes
ÚLCERA TRAUMÁTICA	Traumatismos: Iritación por prótesis, ortodoncia...	Mucosa oral queratinizada y no queratinizada.	Úlceras que cicatrizan rápidamente.	Cualquier edad, frecuentes tras tratamientos con anestesia local en niños.
HERPES SIMPLE RECIDIVANTE	Virus herpes simple tipo I	Mucosa oral queratinizada	Úlceras únicas o múltiples precedidas por vesículas, sobre una zona eritematosa. Eritema gingival difuso.	Cualquier edad
VARICELA	Virus del herpes zoster	Distribución unilateral	Vesículas sobre base eritematosa que dan lugar a úlceras extra e intraorales	Mayores de 60 años
ENFERMEDAD DE BEHÇET	Desconocida	Mucosa oral no queratinizada, mucosa genital, alteraciones cutáneas y mucosa ocular	Úlceras orales y genitales recurrentes. Dermatitis. Lesiones inflamatorias de la mucosa ocular	Antecedentes familiares

Anexo VI (1). Características de las enfermedades consideradas para el diagnóstico diferencial en el estudio de validación

ENFERMEDAD	PRÓDROMOS	MANIFESTACIONES. SISTÉMICAS	DOLOR	EVOLUCIÓN
AFTAS	No	Lesiones similares en síndromes poco frecuentes.	Intenso, alteraciones en la deglución y fonación	Curan sin dejar cicatriz en 7-10 días.
ÚLCERA TRAUMÁTICA	Relación causa-efecto.	No	Dolor a la deglución y fonación	Curan en 6-10 días tras eliminar la causa
HERPES SIMPLE RECIDIVANTE	Sensación de quemazón previa a las vesículas.	Fiebre ocasional	Dolor de toda la boca	Curan en 10-14 días sin dejar cicatriz
VARICELA	Picor y dolor. Período de incubación de 1-3 semanas Dolor neurítico unilateral en la zona donde aparecerán las úlceras	Fiebre, malestar y dolor de cabeza previo a las lesiones	Dolor similar a pulpitis	Curan en 2-3 semanas sin dejar cicatriz
ENFERMEDAD DE BEHÇET	Aparición súbita e impredecible	Puede aparecer: artritis, alteraciones SNC, gastrointestinales, vasculares y cardiovasculares	Dolor, malestar e incapacidad	Evolución crónica

Anexo VI (2). Características de las enfermedades consideradas para el diagnóstico diferencial en el estudio de validación

ENFERMEDAD	ETIOLOGÍA	LOCALIZACIÓN	LESIÓN CARACTERÍSTICA	EPIDEMIOLOGÍA
ENFERMEDAD DE MANO-PIE-BOCA	Virus coxsackie	Mucosa oral Palmas manos Plantas pies	Úlceras precedidas por vesículas	Niños pequeños
ERITEMA MULTIFORME	Desconocida. Predisponente : Infec. víricas. Consumo de fármacos. Radioterapia. Alcoholismo. Ciclo menstrual	Mucosa oral Piel: dorso manos	Lesiones cutáneas eritematosas de tipo vesiculoampollar que se erosionan sangrando con facilidad y formando costras	Adultos jóvenes, de 20-40 años. Hombres
LIQUEN PLANO EROSIVO	Desconocida	Mucosas yugal, encía, lengua, labios y paladar. Piel (cara interna muñecas), uñas, cuero cabelludo.	Úlceras dolorosas, crónicas e múltiples, con estrías blanquecinas en periferia. Lesiones bilaterales y simétricas.	Comienzo de la enfermedad entre 30-70 años
PENFIGOIDE CICATRICIAL O BENIGNO DE MUCOSAS	Autoinmune	Mucosa yugal, encías y paladar.	Ampolla que dura 24-48h, dejando al romper úlceras crónicas, dolorosas que no cambian de posición ni tamaño. Encía: gingivitis crónica descamativa	Adultos entre 40-80 años. Mujeres
PÉNFIGO VULGAR	Autoinmune	Paladar blando, mucosa yugal, encía y labio inferior.	Ampollas pequeñas asintomáticas que se unen, cubiertas por epitelio fino que al romper forman úlceras dolorosas. Encía: gingivitis descamativa	Adultos entre 40-80 años. Mujeres

Anexo VI (3). Características de las enfermedades consideradas para el diagnóstico diferencial en el estudio de validación

ENFERMEDAD	PRÓDROMOS	MANIFESTACIONES SISTÉMICAS	DOLOR	EVOLUCIÓN
ENFERMEDAD DE MANO-PIE-BOCA	Período de incubación de 3-5 días	Febrícula de breve duración y malestar	Úlceras dolorosas	Duración da enfermedad de 5-8 días
ERITEMA MULTIFORME	Similares a un resfriado Pueden ser precedidas por una infección por herpes	Fiebre, malestar y artralgia	Dolor y malestar por las lesiones	Enfermedad autolimitante durante varias semanas
LIQUEN PLANO EROSIVO	Puede ser asintomático	Piel: pápulas pequeñas violáceas que se unen en ramillete. Cuero cabelludo: alopecia. Uñas: adelgazamiento progresivo	Úlceras dolorosas. Sensación de quemazón e irritación en lesiones Sensación de aspereza en la boca	Curso de remisiones y reagudizaciones
PENFIGOIDE CICATRICIAL O BENIGNO DE MUCOSAS	Fenómeno de Koebner: nuevas lesiones ante un trauma en mucosa o piel.	Pode afectar a mucosa ocular e a piel. Poco frecuente otras mucosas	Escozor y dolor al romper la ampolla.	Curso lento e progresivo con exacerbaciones e remisiones. No deja cicatriz en la mucosa oral.
PÉNFIGO VULGAR	Signo de Nikolsky positivo Cualquier presión o traumatismo en la periferia aumenta el tamaño de la lesión inicial.	Lesiones en otras mucosas y piel (tronco, cuero cabelludo)	Erosiones dolorosas	Evolución crónica.

Anexo VI (4). Características de las enfermedades consideradas para el diagnóstico diferencial en el estudio de validación

IDR	España	Europa	EEUU
Calcio (mg)	1.000	1.300	1.000/800
Fósforo (mg)	1.200	1.250	775/625
Hierro (mg)	15/18	11/15	13/21
Cinc (mg)	15	11/9	9/7
Vitamina A (µg)	1.000/800	900/700	700/600
Vitamina B1 (mg)	1,2/0,9	1,2/1	1,2/0,9
Vitamina B2 (mg)	1,8/1,4	1,3/1,0	1,6/1,3
Vitamina B6 (mg)	2,1/1,7	1,3/1,2	1,5/1,1
Vitamina B12 (µg)	2	2,4	1,4
Vitamina E (mg)	12	15	--
Ácido fólico (µg)	400	400	200

Anexo VII. Valores de ingesta diaria recomendada (IDR) de los micronutrientes estudiados.¹⁹⁷

